

Université de Montréal

**Validation de la reproductibilité d'outils de mesure de la
fraction d'éjection du ventricule gauche en médecine
nucléaire**

par

Frédéric Arsenault

Département de sciences biomédicales

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté de médecine
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences
en sciences biomédicales
option générale

Mai 2016

© Frédéric Arsenault, 2016

Université de Montréal
Faculté de Médecine

Ce mémoire intitulé :

**Validation de la reproductibilité d'outils de mesure de la fraction d'éjection
du ventricule gauche en médecine nucléaire**

Présenté par

Frédéric Arsenault

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Docteur Gad Abikhzer, président-rapporteur

Docteur François Harel, directeur de recherche

Docteur Antoine Leblond, co-directeur de recherche

Docteur Jean-Paul Soucy, membre du jury

Résumé

La fraction d'éjection du ventricule gauche est un excellent marqueur de la fonction cardiaque. Plusieurs techniques invasives ou non sont utilisées pour son calcul : l'angiographie, l'échocardiographie, la résonnance magnétique nucléaire cardiaque, le scanner cardiaque, la ventriculographie radioisotopique et l'étude de perfusion myocardique en médecine nucléaire. Plus de 40 ans de publications scientifiques encensent la ventriculographie radioisotopique pour sa rapidité d'exécution, sa disponibilité, son faible coût et sa reproductibilité intra-observateur et inter-observateur. La fraction d'éjection du ventricule gauche a été calculée chez 47 patients à deux reprises, par deux technologues, sur deux acquisitions distinctes selon trois méthodes : manuelle, automatique et semi-automatique. Les méthodes automatique et semi-automatique montrent dans l'ensemble une meilleure reproductibilité, une plus petite erreur standard de mesure et une plus petite différence minimale détectable. La méthode manuelle quant à elle fournit un résultat systématiquement et significativement inférieur aux deux autres méthodes. C'est la seule technique qui a montré une différence significative lors de l'analyse intra-observateur. Son erreur standard de mesure est de 40 à 50 % plus importante qu'avec les autres techniques, tout comme l'est sa différence minimale détectable. Bien que les trois méthodes soient d'excellentes techniques reproductibles pour l'évaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche, les estimations de la fiabilité des méthodes automatique et semi-automatique sont supérieures à celles de la méthode manuelle.

Mots-clés : fraction d'éjection du ventricule gauche, ventriculographie radioisotopique, insuffisance cardiaque, cardiotoxicité, théorie de la généralisabilité, fiabilité, ANOVA.

Abstract

Left ventricular ejection fraction is an excellent indicator of cardiac function. Many invasive and non-invasive techniques can be used for its assessment: angiography, echocardiography, cardiac MRI, computed tomography of the heart, multigated radionuclide angiography and myocardial perfusion imaging. More than 40 years of scientific publication praise the multigated radionuclide angiography for its execution speed, its availability, its low cost and intrarater and interrater reproducibility. The left ventricular ejection fraction was calculated twice for 47 patients, using two raw data acquisitions, two technologists and three software platforms: one fully manual, one semi-automatic and one fully automatic. In general, the automatic and semi-automatic methods showed greater reproducibility, a smaller standard error of measurement and minimal detectable change than the manual method, whereas the manual method systematically gave a significantly lower quality of result. It was the only technique that showed significant intrarater difference, and its standard error of measurement and minimal detectable change were 40% to 50% higher than those of automatic and semi-automatic methods. Even though all three techniques are all excellent and reliable options, reliability coefficient estimations were superior using automatic and semi-automatic methods as compared to the manual method.

Keywords: Left ventricular ejection fraction, multigated radionuclide angiography, heart failure, cardiotoxicity, generalizability theory, reliability, ANOVA

Table des matières

Chapitre 1 – La fonction cardiaque.....	1
1.1 L’insuffisance cardiaque.....	1
1.2 La cardiotoxicité	3
1.3 La classification fonctionnelle cardiaque.....	4
1.4 Méthodes d’évaluation de la fonction cardiaque	5
1.4.1 La fraction d’éjection du ventricule gauche.....	6
1.4.2 Les courbes de pression du ventricule gauche	6
1.4.3 Le synchronisme intra- et inter-ventriculaire.....	6
1.4.4 Interférométrie des tavelures à dédoublement latéral	7
Chapitre 2. Recension de la littérature	8
2.1 La fraction d’éjection du ventricule gauche.....	8
2.2 L’échographie	8
2.3 La résonnance magnétique.....	10
2.4 La ventriculographie radiologique et le scanner cardiaque	11
2.5 La médecine nucléaire	11
2.5.1 La ventriculographie radioisotopique	12
2.5.1.1 Le marquage des globules rouges	13
2.5.1.2 Le mode planaire.....	14
2.5.1.3 Le mode tomographique	16
2.5.2 L’étude de perfusion myocardique	16
2.6 La cardiotoxicité	17
2.7 La mesure de la fiabilité.....	18
2.7.1 Théorie de la généralisabilité.....	18
2.7.2 Le coefficient de corrélation intra-classe.....	21
2.7.3 Les limites d’agrément.....	21
Chapitre 3. Objectifs et hypothèses de recherche	22
3.1 Objectifs spécifiques.....	22
3.2 Hypothèses de recherche.....	22
Chapitre 4. Protocole et méthodologie.....	23

4.1	Échantillon de la population à l'étude	23
4.1.1	Critères d'inclusion	24
4.1.2	Critères d'exclusion	24
4.2	Préparation des participants	24
4.3	Marquage des globules rouges.....	24
4.4	Acquisitions planaires et tomographiques	25
4.5	Traitement des données brutes.....	26
4.6	Analyses statistiques	27
Chapitre 5. Analyse des résultats		28
5.1	Analyse de la variance (ANOVA) à mesures répétées	28
5.1.1	Comparaison de tous les traitements.....	28
5.1.2	Comparaison des traitements par un technologue en fonction des acquisitions... 31	
5.1.2.1	Modèle de régression linéaire	33
5.1.2.2	Analyse de Bland-Altman.....	35
5.2	Erreur standard de mesure et changement minimal détectable.....	38
5.3	Étude de généralisabilité	40
5.3.1	Étude de généralisabilité du mode manuel	40
5.3.2	Étude de généralisabilité du mode automatique	44
5.3.3	Étude de généralisabilité du mode semi-automatique	46
5.3.1	Étude de généralisabilité globale	49
Chapitre 6. Discussion		51
6.1	Analyse post-hoc des données de base	51
6.2	Méthode manuelle – Logiciel ERNA	52
6.3	Méthode automatique – Logiciel XTERNA	53
6.4	Méthode semi-automatique – Logiciel FUGA	56
6.5	Analyse globale – Étude de généralisabilité	57
6.6	Limitations de l'étude	57
Conclusion		59

Liste des tableaux

Tableau I. Classes fonctionnelles de l'insuffisance cardiaque de la <i>NYHA</i>	4
Tableau II. Classification de l'insuffisance cardiaque de l' <i>AHA/ACCF</i>	5
Tableau III. Statistiques descriptives des FEVG obtenues par le technologue 1.....	28
Tableau IV. Statistiques descriptives des FEVG obtenues par le technologue 2.	28
Tableau V. Tableau des valeurs-p obtenues après les comparaisons par paires des FEVG, selon le technologue, le logiciel et le traitement utilisé.	30
Tableau VI. Statistiques descriptives des FEVG obtenues par le technologue selon le logiciel et l'acquisition.	31
Tableau VII. Tableau des valeurs-p comparant les données obtenues en fonction des logiciels et des acquisitions pour le technologue.....	32
Tableau VIII. Caractéristiques des limites d'agrément de l'analyse de Bland-Altman en fonction du logiciel utilisé.	37
Tableau IX. Valeurs d'erreur standard de mesure et changement minimal détectable selon le logiciel utilisé.....	39
Tableau X. Plan d'observation pour les études de généralisabilité.....	41
Tableau XI. Analyse de la variance pour l'étude de généralisabilité de la méthode manuelle pour le calcul de la FEVG.....	41
Tableau XII. Étude-G de l'analyse de généralisabilité pour la méthode manuelle selon le plan de mesure P/TRA.....	42
Tableau XIII. Étude-D - Simulations pour la méthode manuelle.....	43
Tableau XIV. Analyse de la variance pour l'étude de généralisabilité de la méthode automatique pour le calcul de la FEVG.....	44
Tableau XV. Étude-G de l'analyse de généralisabilité pour la méthode automatique selon le plan de mesure P/TRA.....	45
Tableau XVI. Étude-D - Simulations pour la méthode automatique.....	46
Tableau XVII. Analyse de la variance pour l'étude de généralisabilité pour la méthode semi-automatique de calcul de la FEVG.....	47
Tableau XVIII. Étude-G de l'analyse de généralisabilité pour la méthode semi- automatique selon le plan de mesure P/TRA.....	48

Tableau XIX. Étude-D - Simulations pour la méthode semi-automatique.....	49
Tableau XX. Plan d'observation pour l'étude de généralisabilité globale.....	49
Tableau XXI. Étude-D - Simulation pour l'étude globale de fiabilité de la mesure de la FEVG.....	50
Tableau XXII. Analyse de la variance pour l'étude de généralisabilité globale dans le calcul de la FEVG.....	iv
Tableau XXIII. Étude-G de l'analyse de généralisabilité globale selon le plan d'étude P/LTRA.....	v

Liste des figures

Figure 1. Exemple d'acquisition planaire en OAG (acquisition #5).	25
Figure 2. Représentation graphique des moyennes des mesures de FEVG obtenues par les deux technologies selon le logiciel et le traitement utilisé.	29
Figure 3. Représentation graphique des moyennes de FEVG obtenues selon les logiciels et les acquisitions par un même technologue.	31
Figure 4. Régression linéaire des valeurs de FEVG pour la 1 ^{re} et la 2 ^e acquisition - Méthode manuelle.	33
Figure 5. Régression linéaire des valeurs de FEVG pour la 1 ^{re} et la 2 ^e acquisition - Méthode automatique.	34
Figure 6. Régression linéaire des valeurs de FEVG pour la 1 ^{re} et la 2 ^e acquisition - Méthode semi-automatique.	34
Figure 7. Analyse de Bland-Altman des valeurs de FEVG pour la 1 ^{re} et la 2 ^e acquisition - Méthode manuelle.	35
Figure 8. Analyse de Bland-Altman des valeurs de FEVG pour la 1 ^{re} et la 2 ^e acquisition - Méthode automatique.	36
Figure 9. Analyse de Bland-Altman des valeurs de FEVG pour la 1 ^{re} et la 2 ^e acquisition - Méthode semi-automatique (La moyenne des différences se trouve en ordonnée = 0).	36
Figure 10. Quelques exemples d'acquisitions jugées sous-optimales lors de l'analyse post-hoc.	51
Figure 11. Données brutes des deux acquisitions provenant d'un même patient (acquisitions 9 à gauche et 65 à droite).	54
Figure 12. Traitement des acquisitions 9 (gauche) et 65 (droite) par la méthode automatique – Captures d'écran XTERNA.	55
Figure 13. Capture d'écran du logiciel ERNA (méthode manuelle) - acquisition 5.	i
Figure 14. Capture d'écran du logiciel XTERNA (méthode automatique) - acquisition 5.	ii
Figure 15. Capture d'écran du logiciel FUGA (méthode semi-automatique) - acquisition 5.	iii

Liste des abréviations

⁹⁹ Mo	Molybdène-99
^{99m} Tc	Technétium-99m
ACCF	<i>American College of Cardiology Foundation</i>
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>
ASNC	<i>American Society of Nuclear Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
BPM	Battements par minute
CCI	Coefficient de corrélation intra-classe
CHUM	Centre Hospitalier de l'Université de Montréal
DC	Débit cardiaque
dP/dt _{max}	Mesure de la contractilité ventriculaire
EANM	<i>European Association of Nuclear Medicine</i>
ECG	Électrocardiogramme
ERNA	<i>Equilibrium radionuclide angiocardiology</i>
ESM	Erreur standard de mesure
FC	Fréquence cardiaque
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
IC	Insuffisance cardiaque
keV	kilo-électron-volts
LEHR	<i>Low energy, high resolution</i>
MBq	Méga-Becquerel
MCAS	Maladie coronarienne athérosclérotique
mCi	Millicurie
MDC	Changement minimal détectable
NYHA	<i>New-York Heart Association</i>
OAG	Oblique antérieur gauche
RMNC	Résonnance magnétique nucléaire cardiaque
TD	Télédiastolique
TEMP	Tomographie par émission monophotonique
TS	Télésystolique
VD	Ventricule droit
VES	Volume d'éjection systolique
VG	Ventricule gauche
VD	Volume télédiastolique
VTS	Volume télésystolique

*« In the middle of every difficulty
lies opportunity »*

*Albert Einstein,
1879-1955*

Remerciements

Je tiens à remercier l'appui inconditionnel de plusieurs personnes qui ont rendu possible la réalisation de ce mémoire.

Tout d'abord, je remercie spécialement mes parents, mon frère et ma soeur qui m'ont montré que rien n'est impossible si l'on y croit et que l'on y met les efforts nécessaires, car tout ce qui mérite d'être fait mérite d'être bien fait.

Également, je souligne l'importance de tout l'amour que j'ai pour ma conjointe Mélissa Colizza, qui me soutient dans tout ce que j'entreprends. Elle est ma source d'inspiration et d'énergie pour mener tous mes projets à terme.

Ensuite, je remercie spécialement Mélanie Beaudry et Annie Gauthier Lemire, qui ont rendu possible ce mémoire en traitant plus de 1000 examens de médecine nucléaire, toujours avec plaisir et bonne humeur.

Mes remerciements ne seraient pas complets sans remercier Dr Alexis Beaulieu et Dre Karine Provost, avec qui l'idée de compléter une Maîtrise en sciences biomédicales a germé dans mon subconscient lors d'une belle soirée du mois de mai 2014.

Chapitre 1 – La fonction cardiaque

Le cœur est cet organe situé dans la cavité thoracique entre les deux poumons, qui est à lui seul responsable de la circulation sanguine pancorporelle durant toute sa vie utile. Pour une personne normale et en santé, âgée de 80 ans et ayant une fréquence cardiaque (FC) moyenne de 70 battements par minute (BPM), son cœur se sera contracté plus de 2,9 milliards de fois. Le rôle principal de cet organe est de répondre aux besoins énergétiques de l'organisme.

Au début du cycle cardiaque, le volume sanguin du ventricule gauche (VG) est à son maximum : on parle alors du volume télédiastolique (VTD). À ce moment, la systole ventriculaire débute, période durant laquelle le VG se contracte afin de propulser le sang vers la circulation systémique (circulation pulmonaire pour le ventricule droit (VD)). La fin de la systole survient au moment où le volume sanguin contenu dans le VG atteint son minimum, appelé le volume télésystolique (VTS). S'en suit la diastole, où l'on observe une relaxation du ventricule permettant son remplissage. Le volume d'éjection systolique (VES) est simplement calculé en soustrayant le VTS du VTD ($VES = VTD - VTS$). La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) est le ratio du VES sur le VTD ($FEVG = VES / VTD$), et elle est normalement exprimée en pourcentage. Le débit cardiaque (DC) est le volume de sang pompé par le VG par unité de temps, calculé ainsi : $DC = VES \times FC$ [1-3].

1.1 L'insuffisance cardiaque

Il y a insuffisance cardiaque (IC) à partir du moment où le DC fourni par le cœur ne suffit plus à répondre à la demande énergétique physiologique globale [4] ni aux besoins hémodynamiques du corps humain [5], en présence de mécanismes cardiorégulateurs saturés (comme la vasoconstriction périphérique), et des conditions de remplissage normales du ventricule [6, 7]. La dysfonction systolique survient lorsque le myocarde ne parvient plus à se contracter adéquatement et entraîne une diminution de la FEVG, comme lorsque causée par la présence d'une séquelle d'infarctus du myocarde (cicatrice) ou par un trouble du rythme cardiaque ou de conduction électrique [8]. La dysfonction diastolique survient quant à elle lorsqu'il y a anomalie de la relaxation du myocarde lors de la diastole [2, 9]. De plus, l'IC

dans sa temporalité peut être aiguë, comme lors d'un infarctus du myocarde, ou chronique, suivant par exemple le développement d'une valvulopathie [10].

Les déterminants de l'IC sont nombreux et les interactions entre ces facteurs sont très complexes. Notamment, le tabagisme, l'inactivité physique, la consommation inadéquate de fruits et de légumes, l'obésité [11], le surplus de stress, l'hypertension artérielle, le diabète, le faible niveau d'éducation, la maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS), la maladie valvulaire, les troubles du rythme, les antécédents familiaux et les prédispositions génétiques ne représentent que quelques exemples de ces déterminants [12, 13].

Au cours de sa vie entière, un individu moyen en Amérique du Nord présente un risque de près de 20 % de développer de l'IC. Sans histoire médicale d'infarctus du myocarde chez un individu de 40 ans, ce risque tombe à 11 % chez les hommes et 15 % chez les femmes [14]. En 2009, les maladies cardiovasculaires arrivaient en deuxième position au chapitre des coûts directs et indirects de soins de santé, dépassées seulement par les troubles d'ordre musculo-squelettiques [15]. Selon les données épidémiologiques disponibles, l'incidence de patients souffrant d'IC a progressé jusqu'au milieu des années 1990, pour diminuer depuis. C'est par contre la prévalence de l'IC qui augmente sans cesse, compte tenu d'une augmentation de la survie de ces patients [16].

L'IC se présente cliniquement avec une constellation de symptômes, et son étiologie déterminera lesquels de ces symptômes domineront la clinique [5]. Globalement, tout dépend de s'il s'agit d'une IC gauche ou droite, provenant d'une dysfonction systolique ou diastolique, et selon une temporalité aiguë ou chronique. Par exemple, une IC gauche se présentera avec des symptômes de fatigue, de faiblesse et de dyspnée paroxystique nocturne, tandis que l'IC droite sera davantage caractérisée entre autres par de l'œdème des membres inférieurs, de l'ascite et une hépatomégalie.

Les traitements actuels de l'IC s'attaquent à ces différents facteurs, mais avec un succès mitigé [17]. L'histoire naturelle de la maladie cardiaque mène à des modifications irréversibles du myocarde et un remodelage permanent de la structure cardiaque, tout particulièrement au niveau ventriculaire, engendrant une perte de sa fonction [18].

Plusieurs voies distinctes peuvent mener à l'insuffisance cardiaque, dont les phénomènes ischémiques et thrombo-emboliques [19], les troubles du rythme et de la conductivité des fibres myocardiques [20], les malformations structurelles congénitales [21], les valvulopathies, les infections, les maladies auto-immunes, les maladies métaboliques [22], les maladies infiltratives (sarcoïdose, amyloïdose, hémossidérose, hémochromatose, etc.) [23], l'hypertension artérielle [24] et les insultes iatrogéniques, pour ne nommer que ces causes.

1.2 La cardiotoxicité

Le risque de cardiotoxicité associée à l'utilisation de médicaments peut être divisé selon la temporalité des événements [25]. Il y a un risque aigu d'hypotension artérielle transitoire, de changements électriques à l'électrocardiogramme (ECG), d'arythmies ou de péricardite. Au long terme, une dysfonction ventriculaire gauche peut s'observer de manière chronique [26] : celle-ci peut d'ailleurs être précoce (dans les premières années suivant le traitement) ou tardive. En effet, des dysfonctions cardiaques se présentant jusqu'à 20-25 ans après la fin des traitements ont été décrites dans la littérature, en l'absence d'autre cause d'insuffisance cardiaque [27].

Les effets cardiotoxiques peuvent également être stochastiques [28] et survenir après même un seul traitement, ou encore être déterministes [26] et dépendre de la dose administrée ou de la dose cumulative totale. La dysfonction cardiaque peut donc survenir après une seule dose, ou encore plus de 20 ans après le dernier traitement.

L'un des buts premiers de contrôler la fonction cardiaque lors de l'administration d'un traitement cardiotoxique est de détecter précocement toute diminution significative de la FEVG [29, 30], qui est alors généralement réversible. Des modifications du traitement pharmacologique administré au patient sont alors envisagées. Ces changements concernent la dose, la fréquence et même la molécule administrée au patient [31]. On s'assure ainsi de minimiser les effets secondaires délétères chez le patient tout en maximisant les bénéfices potentiels que le traitement permet.

1.3 La classification fonctionnelle cardiaque

Une classification clinique répandue pour grader l'insuffisance cardiaque chez les malades est sans contredit celle de la *New-York Heart Association* (NYHA), où l'on classe la maladie chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque en fonction de leur capacité fonctionnelle basée sur leurs symptômes (tableau I).

Tableau I. Classes fonctionnelles de l'insuffisance cardiaque de la *NYHA*.

<i>Classe fonctionnelle de la NYHA</i>	<i>Description</i>
I	Insuffisance cardiaque n'entraînant aucun symptôme lors d'efforts physiques normaux.
II	Insuffisance cardiaque asymptomatique au repos, mais qui engendre des symptômes lors d'efforts modérés et soutenus.
III	Insuffisance cardiaque asymptomatique au repos, mais se manifestant au moindre effort.
IV	Insuffisance cardiaque se manifestant par des symptômes au repos.

La classification fonctionnelle de la NYHA évalue les symptômes subjectifs des patients souffrant d'insuffisance cardiaque, mais n'inclut pas les patients sains à risque de développer une cardiopathie. L'*American Heart Association* (AHA) et l'*American College of Cardiology Foundation* (ACCF) présentent également leur classification de la cardiopathie [32], basée cependant sur l'évaluation clinique et objective de la maladie, en incluant les patients sains présentant un risque élevé d'insuffisance cardiaque (tableau II).

Tableau II. Classification de l'insuffisance cardiaque de l'*AHA/ACCF*.

<i>Stades de l'IC de l'AHA/ACCF</i>	<i>Description</i>
A	Patient à haut risque d'IC, sans modification structurelle du cœur ni aucun symptôme d'IC.
B	Patient porteur de modifications structurelles du myocarde, sans autre signe ni symptôme d'IC.
C	Patient porteur de modifications structurelles du myocarde, présentant ou ayant présenté des signes et symptômes d'IC.
D	Patient souffrant d'IC réfractaire au traitement, nécessitant des interventions spécialisées.

1.4 Méthodes d'évaluation de la fonction cardiaque

Avant même de présenter des symptômes cliniques, un patient souffrant d'une cardiopathie quelconque verra d'abord apparaître précocement une altération de sa fonction ventriculaire gauche. La FEVG est l'indice permettant l'évaluation de la fonction systolique le plus accepté dans la littérature [33], et des études plus anciennes sur le devenir des patients souffrant de cardiopathie post-infarctus du myocarde rapportent la FEVG comme l'un des seuls indices à valeur pronostique de survie [34, 35]. Sa mesure reproductible permet de faire le suivi de la fonction cardiaque des patients, dans le contrôle de la cardiopathie et dans l'évaluation de la réponse à un traitement. C'est de cette mesure qu'il sera question dans ce mémoire. Néanmoins, à titre indicatif, voici une description non exhaustive de quelques méthodes d'évaluation de la fonction cardiaque.

1.4.1 La fraction d'éjection du ventricule gauche

Plusieurs modalités sont à la disposition des cliniciens et des chercheurs afin de mesurer la FEVG. Notons au passage le cathétérisme cardiaque, la ventriculographie radioisotopique, l'échographie cardiaque, la tomodensitométrie cardiaque et la résonnance magnétique nucléaire cardiaque. Ces différentes modalités seront davantage explicitées lors de la recension de la littérature.

1.4.2 Les courbes de pression du ventricule gauche

La courbe de pression du VG obtenue par cathétérisme cardiaque, et plus particulièrement la différence maximale de pression intra-ventriculaire lors de la contraction isovolumétrique du myocarde (dP/dt_{\max}) est un bon indicateur de la contractilité myocardique [36]. Cependant, en plus d'être tributaire de la post-charge et de la pré-charge, la mesure du dP/dt_{\max} dépend également de la fréquence cardiaque [37].

Les courbes dP/dt_{\max} sont obtenues à partir d'interventions invasives chez les patients, comportant des risques qui sont à considérer par rapport au gain à obtenir. Notamment, le risque de saignement lié à l'anticoagulation du patient lors du cathétérisme cardiaque [38] ainsi que les risques non négligeables de décès ou d'infarctus du myocarde, de thrombose veineuse ou artérielle, d'occlusion de l'artère radiale [39], de pseudo-anévrisme [40], de saignement et d'infection au site de ponction fémoral ou radial [33]. Il ne faut pas non plus sous-estimer le risque de néphropathie induite par l'utilisation d'agents de contraste iodés lors de procédures invasives en fluoroscopie [41].

1.4.3 Le synchronisme intra- et inter-ventriculaire

L'efficacité de contraction se caractérise comme une propension pour les cellules myocardiques à produire un travail (ici, une contraction), en utilisant la plus petite quantité d'énergie possible. Afin de produire une contraction cardiaque efficace, le synchronisme intra-ventriculaire de la contraction des fibres myocardiques doit être le meilleur possible [42].

Toute paroi d'un des ventricules qui se contracterait hors phase avec le reste des parois du ventricule nuirait au travail des cardiomyocytes, et diminuerait l'efficacité en augmentant l'énergie nécessaire pour effectuer un même travail [43, 44].

D'un point de vue inter-ventriculaire, étant donné que la paroi septale du cœur est partagée par le VG et le VD et que les deux ventricules sont contenus dans le péricarde, l'efficacité globale de contraction du myocarde dépend également d'un synchronisme adéquat entre le VG et le VD [45]. Le synchronisme de la contractilité myocardique peut être évalué par échographie-doppler en attribuant un code de couleur pour tout point du myocarde en fonction du délai nécessaire pour l'obtention de sa vitesse maximale, à partir d'un temps de référence généralement déterminé à partir de l'ECG propre au patient [46].

1.4.4 Interférométrie des tavelures à dédoublement latéral

Une technique permettant l'évaluation de la fonction cardiaque consiste à mesurer les déformations que subissent les cellules myocardiques obtenues en post-traitement de l'image acquise par échographie ou échographie-doppler [33]. La méthode par échographie-doppler n'est plus utilisée en raison de ses limitations importantes et d'une trop grande dépendance envers l'expertise de l'utilisateur.

En échographie, deux caractéristiques de l'image sont nécessaires et sont respectées pour évaluer ces contraintes de déformation : (1) les tavelures (ou chatoiement, *speckles* en anglais) des structures sont caractéristique pour chacune des portions de l'image, et (2) ces tavelures sont cohérentes les unes par rapport aux autres lors des mouvements de la paroi représentée par une multitude de tavelures. On utilise ces caractéristiques afin d'effectuer le suivi du chatoiement (*speckle tracking* en anglais), puis on somme la distance de chacun des mouvements pour ainsi déterminer les zones qui se contractent réellement par opposition aux régions qui se déplacent passivement [47]. En optique, cette méthode porte le nom de *cisaillographie*, ou *interférométrie des tavelures à dédoublement latéral*. Cette méthode laborieuse nécessite une expertise spécifique et elle demeure pour le moment peu utilisée en clinique.

Chapitre 2. Recension de la littérature

Afin d'obtenir un aperçu global de l'état de la connaissance sur l'étude de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), une recension de la littérature médicale a été effectuée sur les principaux outils d'indexation d'articles scientifiques, Embase et Medline. Les MeSH (*Medical Subject Headings*) utilisés incluent : « *Cardiotoxicity* », « *Cardiomyopathies* », « *Left Ventricular Function* », « *Left Ventricular Dysfunction* », « *Gated Blood-Pool Imaging* » et « *Equilibrium RadioNuclide Angiocardiology (ERNA)* ».

2.1 La fraction d'éjection du ventricule gauche

Comme mentionné précédemment, la FEVG est l'un des indicateurs de la fonction ventriculaire systolique les plus acceptés dans la littérature [33]. Son suivi permet de détecter précocement la cardiopathie. La mesure de la FEVG se doit d'être reproductible, avec la plus petite variabilité inter-observateur et intra-observateur possible. Cette variabilité prend toute son importance lorsque l'on compare deux mesures dans le temps, où sa contribution s'appliquera sur chacune des mesures [48]. Chez tous les patients, même sur une courte période de temps, la FEVG présentera une discrète fluctuation physiologique [49].

2.2 L'échographie

L'échographie utilise les ultrasons émis d'une sonde et qui sont réfléchis dans le milieu imagé et en particulier par les interfaces du corps du patient. Le signal qui revient à la sonde est interprété en fonction de la distance parcourue par les ondes. Un code d'intensité de couleur est attribué en fonction de l'échogénicité du milieu, variant habituellement du blanc (hyperéchoïque) au noir (anéchoïque). L'échographie a pour avantages d'être non-invasive, peu dispendieuse et sans radiation. En contrepartie, l'échographie est sensible à l'habileté de son opérateur, et dépend également des « fenêtres acoustiques » disponibles sur le patient (échogénicité) [50].

Plusieurs méthodes ont été décrites pour la mesure de la FEVG par échocardiographie. Parmi celles-ci, notons l'estimation qualitative, la méthode de réduction des surfaces, la méthode de réduction des volumes et la méthode de Simpson.

La plus simple est l'estimation qualitative (technique « *Eyeballing* »). Une étude publiée en 2009 montre une bonne corrélation entre l'estimation clinique qualitative en deux dimensions ($r = 0,91$) ou trois dimensions ($r = 0,95$) et la mesure paramétrique quantitative en trois dimensions en temps réel (*real time three-dimensional echocardiography*). Les variabilités intra-observateurs en 2D et en 3D étaient respectivement de 3,8% et 3,2%, alors que les variabilités inter-observateur étaient respectivement de 7,5% et 8,4% [51]. Deux autres études plus anciennes montrent des résultats similaires pour l'évaluation paramétrique en échographie 2D : une fiabilité test-retest d'environ $\pm 5\%$ [52], et une reproductibilité de l'ordre de $\pm 7\%$ [53]. Ces premiers résultats ont été obtenus avant l'arrivée de l'imagerie par ultrasons de seconde harmonique [54] et l'utilisation de microbulles comme produit de contraste [55], rarement utilisées sauf pour la recherche de shunts intra-cardiaques.

Les méthodes de réduction de surface ou réduction de volume font l'hypothèse d'une symétrie géométrique et de contractilité des parois du ventricule [56]. Les surfaces déterminées en 2D doivent être converties en volumes à partir de modèles mathématiques, qui sont pour la plupart limités aux ventricules de forme et de taille « normales ». On supposera alors que le VG assume la forme d'une ellipse allongée ou tronquée.

La méthode biplan de Simpson est la méthode recommandée en 2015 par l'*American Society of Echocardiography* [57]. Elle dépend moins de la forme normale du ventricule car celui-ci est alors décomposé en disques superposés. La méthode de Simpson somme le volume de cylindres d'épaisseur identique le long du VG. Cependant, compte tenu du fait que les dimensions du ventricule sont obtenues en vue axiale, dont la résolution est jugée moindre [56, 58], l'endocarde est moins bien délimité et l'évaluation de la FEVG est sous optimale. De plus, le tracé des contours de l'endocarde varie selon l'habileté technique de la personne réalisant l'échographie. L'utilisation de sondes d'écho 3D demeure marginale en clinique [59].

La mesure de la FEVG par échographie a été comparée aux mesures obtenues par ventriculographie par injection de produit contrasté [60], par ventriculographie radioisotopique

et par résonnance magnétique [61]; les données obtenues par résonnance magnétique et par ventriculographie radioisotopique [62] avaient une meilleure corrélation et des limites d'agrément (ou limites de concordance à 95 %) plus étroites comparativement aux valeurs obtenues par échographie [63].

2.3 La résonnance magnétique

La résonnance magnétique nucléaire cardiaque (RMNC) peut être utilisée pour l'évaluation de la FEVG. Des méthodes automatiques, semi-automatiques et manuelles ont été développées. La RMNC offre un excellent contraste entre les structures cardiaques, sans irradier le patient. En contrepartie, la durée de l'acquisition des données prend plus d'une heure, et le traitement de l'image pour déterminer la FEVG pour un seul patient peut prendre jusqu'à 25 minutes [64]. De plus, les contraindications à la RMNC sont nombreuses, dont notamment la présence de corps étrangers métalliques (cardio-stimulateur, défibrillateur, électrode épicaudique, clips d'anévrismes, etc.) et le patient doit rester en apnée pour de longues périodes, à de nombreuses reprises.

Tout comme pour l'échographie, l'évaluation de la FEVG par RMNC varie selon l'habileté de l'individu réalisant l'analyse. Le fait d'inclure ou non les trabéculations, les cordages myotendineux et les muscles papillaires modifie significativement la mesure de la FEVG (2 ± 2 points de pourcentage) [65]. Le choix de la dernière coupe pour délimiter le plan valvulaire mitral se révèle d'une grande importance dans le calcul de la FEVG : l'ajout d'une coupe additionnelle en systole aura pour effet de surestimer le VTS de $10,2 \pm 5,1$ ml (sous-estimation de la FEVG), alors qu'une coupe en moins aura pour effet de sous-estimer le VTS de $6,3 \pm 7,6$ ml (surestimation de la FEVG) [66]. Moon et al. rapportent une variabilité inter-observateur de 8 à 10% de la FEVG [67], d'où l'importance capitale à accorder à la formation de celui qui interprètera la RMNC.

2.4 La ventriculographie radiologique et le scanner cardiaque

La ventriculographie réalisée par angiographie et par scanner cardiaque nécessite l'injection intra-artérielle ou intraveineuse de contraste iodé, contrindiquée dans l'insuffisance rénale [68]. Compte tenu des risques reliés au cathétérisme cardiaque énumérés à la section 1.3.2, la FEVG obtenue par ventriculographie en angiographie doit être considérée comme un paramètre additionnel obtenu lors de l'évaluation de l'anatomie coronarienne plutôt qu'une fin en soi.

Pour le scanner cardiaque, les techniques permettant le calcul de la FEVG sont similaires à celles décrites pour l'échographie et pour la RMNC : les contours sont tracés manuellement pour définir le VTD et le VTS. Les dernières générations de scanners ont une vitesse de rotation du portique (*Gantry rotation speed*) adaptée afin d'obtenir une définition temporelle permettant l'évaluation des volumes du VG lors d'un seul cycle cardiaque [33, 69]. L'AHA rappelle dans ses lignes directrices que l'utilisation de l'angiographie coronarienne et du scanner cardiaque n'est recommandée que chez les patients connus ou à risque de maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS) ou chez qui la MCAS est suspectée, et non pour le suivi de la FEVG [70, 71].

2.5 La médecine nucléaire

En médecine nucléaire, il y a plusieurs méthodes disponibles pour le calcul de la FEVG. On peut utiliser un radiotraceur qui restera dans le compartiment intravasculaire, comme les globules rouges ou l'albumine marqués au pertechnetate de technétium-99m (^{99m}Tc). On utilise aujourd'hui presque exclusivement les globules rouges marqués, mais cette méthode expose le patient à de la radiation, et nécessite la manipulation et la réinjection de produits sanguins par un technologue dûment formé. Il faut bien sûr considérer les bénéfices du patient par rapport aux risques encourus, quoique très rares [72]. Une fois le compartiment intravasculaire marqué, on effectue une ventriculographie radioisotopique soit en mode planaire, soit en mode tomographique [73]. L'évaluation de la FEVG par cette méthode est

basée sur la prémisse que le changement de volume d'une cavité cardiaque est directement proportionnel au changement de l'activité radioactive contenue dans cette même cavité [74]. Également, on peut utiliser un radiotraceur qui marquera de manière significative la paroi myocardique (1-2% de la dose totale, comme le Sestamibi ou le Tetrofosmin) [75, 76]. On effectue alors une étude tomographique de la perfusion myocardique, à partir de laquelle on peut déterminer une FEVG.

Van Royen [62] montre une corrélation acceptable ($r = 0,81$) entre les mesures obtenues par échographie et celles obtenues en médecine nucléaire. Toutefois, les limites d'agrément étaient beaucoup plus serrées pour les mesures par ventriculographie radioisotopique en mode planaire (1,8 à 3,6%) comparativement aux limites d'agrément des mesures par échocardiographie (13,4 à 17,4%). De plus, une différence jugée cliniquement significative ($>10\%$ de différence absolue dans la mesure de la FEVG) par les auteurs survenait dans 8 à 26% des évaluations par échographie, alors qu'une telle différence n'était pas observée dans les mesures faites à l'aide de la médecine nucléaire.

2.5.1 La ventriculographie radioisotopique

Décrite pour la toute première fois en 1971 par Strauss et Zaret [77], la ventriculographie radioisotopique a tout d'abord été réalisée en mode planaire en raison de limitations techniques, les caméras alors utilisées en médecine nucléaire ne pouvant faire que des acquisitions planaires.

Le principe est le suivant : environs 20 à 30 minutes après le marquage de ses globules rouges, le patient est couché en décubitus dorsal sur la table de la caméra. Les données brutes sont obtenues, synchronisées à l'ECG. On s'intéresse à l'activité radioactive contenue dans le compartiment intravasculaire, et en particulier à l'intérieur du ventricule gauche. Pour la longueur des battements, un intervalle RR moyen est déterminé, et une fenêtre d'acceptation de l'ordre de $\pm 10-15\%$ sur la durée de l'intervalle RR est tolérée pour tenir compte des variations physiologiques de la FC, comme l'arythmie sinusale, par exemple [33]. Une fenêtre plus large peut être envisagée chez les patients en fibrillation ou en flutter auriculaires. Ensuite, chaque battement est divisé en cadres, ou *bins*, afin d'obtenir des clichés instantanés

du ventricule gauche à différents moments du cycle cardiaque, et pour ainsi obtenir un cliché en phase télésystolique (TS) et en phase télédiastolique (TD). Plus on augmente le nombre de divisions de chacun des cycles cardiaques, plus on augmente la définition temporelle de l'examen [78]. Cependant, la statistique de comptage sera affectée pour chacune des images compte tenu du fait que le nombre total d'évènements constituant les données brutes sera divisé en autant de cadres.

Il s'agit de faire le bon compromis entre le nombre de cadres choisi, l'activité radioactive injectée et la durée de l'acquisition. Selon les lignes directrices américaines [74] et européennes [79], de 16 à 24 cadres sont recommandés, pour une acquisition de 5 à 10 minutes, après injection de 500-1110 MBq (13,5-30 mCi) de ^{99m}Tc .

2.5.1.1 Le marquage des globules rouges

Afin de pouvoir mesurer la FEVG en médecine nucléaire par ventriculographie radioisotopique, il faut d'abord procéder au marquage des globules rouges avec le pertechnetate de ^{99m}Tc .

Le ^{99m}Tc est le radionucléide le plus utilisé en médecine nucléaire [80]. Produit à partir du molybdène-99 (lui-même provenant d'un réacteur nucléaire) dans un générateur ^{99}Mo - ^{99m}Tc , il émet des rayons gamma dont l'énergie est de 140,5 keV, idéale pour la détection avec les caméras utilisées en médecine nucléaire [81]. Sa demi-vie est de 6,02 heures, ce qui engendre une dosimétrie raisonnable pour le patient sans compromettre la qualité de l'image [82].

Il existe trois méthodes de marquage des globules rouges : la technique in vitro, la technique in vivo et la technique in vivo modifiée [83]. La technique in vitro utilise par exemple une trousse *Ultratag RBC* (©Mallinckrodt) et elle est la méthode qui a la plus haute efficacité de marquage des globules rouges (environ 98%), et produit des examens qualitativement de haute qualité [84]. L'efficacité de marquage de la technique in-vivo modifiée est supérieure à 85-90% et représente une alternative à l'approche in-vitro [73]. La technique de marquage in vivo n'est plus recommandée en raison de sa faible efficacité de

marquage (60-80%), et son utilisation sera réservée pour les patients refusant toute injection de produits sanguins [83].

Plusieurs médicaments peuvent nuire au marquage des globules rouges. Les mécanismes diminuant l'efficacité de marquage concernent l'oxydation des ions stanneux, la diminution de la vitesse de marquage (cinétique), la formation de complexes technétiés, et l'induction d'anticorps [85]. La médication du patient est donc à prendre en considération lors de la ventriculographie radioisotopique.

2.5.1.2 Le mode planaire

La ventriculographie radioisotopique est utilisée en clinique depuis déjà plusieurs décennies, et sa force réside dans sa grande reproductibilité et son excellente exactitude [86]. Trois acquisitions distinctes sont obtenues en incidences multiples lors de la ventriculographie radioisotopique en mode planaire. La 1^{re} acquisition est une vue oblique antérieure gauche (OAG) où la tête de la caméra se situe à environ 45° latéralement vers la gauche au niveau du thorax du patient, assurant un meilleur dégagement du septum (*best septal view*). Quand la tête de la caméra le permet, une angulation caudale de 10-15° aide à mieux séparer l'oreillette gauche du ventricule gauche. Les deux autres vues sont une vue antérieure franche et une incidence latérale gauche [74]. Accessoirement, les vues antérieure et latérale peuvent être remplacées par une acquisition tomographique du myocarde servant à évaluer la contractilité globale et segmentaire du VG.

La vue OAG est celle à partir de laquelle la FEVG est calculée. Elle permet également de dégager les segments antéroseptal, inféroseptal, inféroapical, inférolatéral et latéral du VG. La vue antérieure quant à elle permet de caractériser le segment antérolatéral et l'apex. Finalement, la vue latérale met en évidence les segments antérieur et inférieur du VG.

La méthode la plus simple permettant de mesurer la FEVG par ventriculographie radioisotopique est la méthode manuelle. La première itération de cette méthode fut décrite par Strauss en 1971 et Van Dyke en 1972 [77, 87]. À l'époque, les données brutes étaient stockées sur des bandes-vidéo magnétiques, et une évaluation quantitative de l'activité radioactive présente dans le ventricule gauche était estimée à partir de l'intensité lumineuse projetée par l'écran cathodique lors de la révision des films. Le reste de l'écran était physiquement caché à

l'aide d'un matériel opaque, permettant de ne voir que la région d'intérêt (ROI, *region of interest*), comme le VG par exemple. Les lignes directrices de l'ASNC (*American Society of Nuclear Cardiology*) suggèrent que les ROI tracées manuellement sont plus justes (*accurate*) que celles tracées automatiquement [74]. Ces lignes directrices reposent cependant sur d'anciennes études réalisées dans les années 1970, à l'aide d'anciennes technologies, sur des ordinateurs aux capacités de calculs limitées, en utilisant des matrices de 20 pixels par 20 pixels [88-90]. Depuis, la puissance des ordinateurs et l'efficacité de détection des gamma-caméras se sont décuplées, le rendement du marquage des globules rouges se situe au dessus de 95%, et la taille des matrices est maintenant de 64 x 64 ou 128 x 128 pixels [74, 83].

Aujourd'hui, la plupart des départements de médecine nucléaire utilisent un algorithme sophistiqué de détection automatique des contours pour tracer les ROI. Les ROI du VG peuvent également être tracées manuellement sur le cadre représentant la TS et celui représentant la TD, au besoin. Les 16-24 cadres représentant une contraction myocardique « moyenne » peuvent être visionnées à l'écran. Une ROI représentant le bruit de fond (toute activité extracardiaque à proximité/superposée au VG) est également tracée. En raison du calcul de la FEVG à partir des comptes (voir équation à la section 6.2), une surestimation du bruit de fond aura pour effet d'augmenter artificiellement la valeur de la FEVG (inversement pour une sous-estimation du bruit de fond) [91].

Cette façon de procéder permet d'obtenir des paramètres secondaires bonifiant l'interprétation de l'étude. Notamment, il est possible de tracer une courbe de l'activité dans la région d'intérêt en fonction du temps. En dérivant l'équation de cette courbe, il est possible de calculer des paramètres caractérisant les fonctions systolique et diastolique (Peak filling rate, Time to peak filling rate, etc.) du VG [92, 93]. L'analyse de la première harmonique de la transformée de Fourier obtenue à partir de chacun des pixels de l'acquisition planaire assurant le meilleur dégagement septal permet d'évaluer si le VG et le VD se contractent en même temps, à 180° des oreillettes (étude de phase) et si l'amplitude de la contractilité de chacune des régions du myocarde est physiologiquement adéquate (étude d'amplitude) [94].

2.5.1.3 Le mode tomographique

L'acquisition d'une tomographie d'émission monophotonique (TEMP) (*SPECT* ou *Single Photon Emission Computed Tomography*, en anglais) permet une reconstruction en trois dimensions du VG. Tout comme le scanner cardiaque ou la RMNC, l'évaluation par TEMP permet d'obtenir un bien meilleur contraste en raison de la séparation des structures qui autrement se superposeraient. Toutefois, la résolution spatiale est, dans le meilleur des cas, similaire à celle obtenue en étude planaire. Les valeurs de FEVG obtenues de cette manière se comparent bien à celles obtenues en mode planaire [95].

2.5.2 L'étude de perfusion myocardique

Dans l'étude de perfusion myocardique, au lieu d'utiliser un traceur limité au compartiment intravasculaire, on utilise des traceurs servant à imager la paroi du ventricule gauche. En médecine nucléaire classique, le Sestamibi et le Tetrofosmin marqués au ^{99m}Tc sont préférentiellement utilisés. Entre 1 et 2% de la dose totale injectée s'accumulent au sein de la paroi myocardique [96].

Les contours sont tracés automatiquement par un algorithme de détection de contours. En présence d'un ancien infarctus, de myocarde hibernant ou sidéré, la paroi du VG peut présenter une diminution très marquée de la perfusion dudit segment de myocarde, voire même une absence complète de radiotraceur dans la région touchée. Cette baisse de la perfusion peut mener à une mauvaise évaluation de la FEVG [97], ou du moins à une diminution de la confiance du lecteur à rapporter la valeur de la FEVG obtenue [98].

Contrairement à la ventriculographie radioisotopique, la plupart des études de perfusion myocardique réalisées dans le monde en 2015 sont encore divisées en seulement 8 cadres, ce qui donne une apparence moins nette (plus floue) des contours du VG [99]. Pour les cœurs de petite taille (surtout chez les femmes), la FEVG sera surestimée en raison d'une sous-estimation du VTS à cause de l'épaississement de la paroi myocardique [100, 101]. Une étude de Godkar comparant les valeurs de FEVG obtenues par échographie, par angiographie, par ventriculographie radioisotopique en mode planaire, et lors de la perfusion myocardique a

été publiée en 2007. Seuls les résultats obtenus lors de la perfusion myocardique sont systématiquement et significativement plus élevés que les valeurs obtenues par les autres modalités ($p < 0,001$) [102].

2.6 La cardiotoxicité

Les antibiotiques de la classe des anthracyclines (danorubicine, doxorubicine, etc.), utilisés couramment comme agents chimiothérapeutiques, sont aujourd'hui considérés parmi les molécules les plus versatiles en oncologie. Ils sont toutefois parmi les médicaments dont les risques de cardiotoxicité sont les plus reconnus et étudiés [26]. Également, certains anticorps monoclonaux (trastuzumab, bevacizumab, etc.), utilisés notamment dans le cancer du sein, présentent un risque non négligeable de cardiotoxicité. Cette toxicité demeure cependant réversible si détectée précocement [103].

Des changements électriques non spécifiques sont vus à l'ECG chez 20-30% des patients sous anthracyclines [26]. Ces changements incluent entre autres un aplatissement de l'onde T et une diminution d'amplitude de l'onde QRS. Chez une plus faible proportion de patients (0,5 à 3%), on peut observer l'apparition d'arythmies transitoires [104]. En phase aiguë, les manifestations plus graves de cardiotoxicité sont toutefois plutôt rares [26].

La dose totale cumulée d'anthracyclines est le principal facteur de risque de la cardiotoxicité chez les patients. Le risque est de 0,14% chez les patients ayant reçu 400 mg/m² de doxorubicine ou moins. Il augmente à 7% pour une dose de 550 mg/m², et à 18% pour 700 mg/m² [26]. À partir de ces observations, la dose maximale de doxorubicine qu'un patient peut recevoir a été fixée à 550 mg/m². Selon les lignes directrices du suivi de cardiotoxicité aux anthracyclines, une étude de base par ventriculographie radioisotopique devrait être réalisée avant le début du traitement ou avant une dose cumulative de 100 mg/m² [31, 105]. Ensuite, les patients dont la FEVG est considérée normale ($FEVG \geq 50\%$) devraient subir un contrôle après 250-300 mg/m² cumulatifs, puis à 400-450 mg/m² selon les facteurs de risque, et avant chaque dose subséquente. Le traitement devrait être suspendu si la FEVG diminue de $\geq 10\%$ en absolu et à une valeur inférieure à 50%. Les patients dont la FEVG est inférieure à 30% ne

devraient pas entamer un traitement qui inclue les anthracyclines. Pour une FEVG entre 30 et 50%, une étude scintigraphique devrait être réalisée avant chaque traitement, et ce dernier devrait être cessé si la FEVG diminue de $\geq 10\%$ en absolu, et/ou à une valeur inférieure à 30%.

Ces lignes directrices mettent en évidence l'importance d'avoir une mesure reproductible de la FEVG.

2.7 La mesure de la fiabilité

La fiabilité d'un test se définit comme la répétabilité (mêmes conditions de mesures) et la reproductibilité (conditions similaires de mesures) des résultats obtenus en administrant le même test aux mêmes individus [106]. On peut quantifier la fiabilité entre des juges (inter-observateur), et entre différentes administrations du même test. C'est via l'analyse de la variance, en estimant un coefficient de fiabilité et l'erreur standard de la mesure que l'on quantifie la fiabilité [107].

Dans l'évaluation de la reproductibilité des outils de mesure de la FEVG, les limites d'agrément (analyse de Bland-Altman) et les coefficients de corrélation intra-classe sont utilisés par les différents auteurs. C'est cependant la théorie de la généralisabilité qui offre la plus grande flexibilité quant aux contraintes imposées par les postulats de la théorie classique des tests [108]. Plusieurs auteurs en font notamment usage dans divers domaines des sciences médicales et sociales, dont Bottari et al. [109], Fortin et al. [110], Paquette et al. [111], Piotte et al. [112], pour ne nommer que ceux-ci.

2.7.1 Théorie de la généralisabilité

La théorie de la généralisabilité prend racine initialement dans l'élaboration de tests psychométriques et l'évaluation de la fiabilité de ceux-ci, et fait suite à la théorie classique de la mesure [107]. À la base, un score observé lors d'un test (ou un résultat obtenu lors d'une mesure) se divise en deux composantes : le score vrai et une erreur aléatoire. Cette erreur aléatoire introduit un élément d'incertitude de la mesure : moins l'erreur aléatoire d'un test est

importante, plus le score observé est une estimation juste du score vrai et donc meilleure sera sa fiabilité du test ou de la mesure.

Par exemple, imaginons un étudiant subissant un examen pour lequel il y obtient un résultat de soixante pour cent (60 %), alors qu'en réalité cet étudiant ne sait la réponse qu'à quarante pour cent (40 %) des questions. Le score observé est de 60 %, le score vrai de 40 %, et l'erreur aléatoire de 20 %. Cependant, l'examineur ne connaît que le résultat observé ; il faudrait calculer la moyenne d'un nombre infini d'essais par l'étudiant pour estimer son vrai résultat.

La puissance de la théorie de la généralisabilité réside dans sa modélisation mathématique de l'erreur aléatoire. Cette erreur y est représentée comme une somme de variables aléatoires définies et bien distinctes, alors que la théorie classique de la mesure assume que la seule source de variation des scores réside dans les différences individuelles des sujets [113].

L'approche de la théorie de la généralisabilité permet d'identifier et d'analyser les différentes sources de cette variance, ou les variables aléatoires distinctes, appelées les facettes. Lors de l'élaboration du modèle de généralisabilité, il peut y avoir autant de facettes que nécessaire, tant que celles-ci sont définies à priori. Les patients, les examinateurs, les différentes administrations d'un test et les moments de la journée sont quelques exemples de facettes qui peuvent être utilisées.

L'unité échantillonnale qui définit la « population des objets d'étude admissibles » est appelée la facette de différenciation. Dans le cadre de ce mémoire, la facette de différenciation sera les **P**atients (ou **P**ersonnes (**P**)). Les facettes à l'origine des erreurs de mesures qui définissent « l'univers des conditions admissibles de mesure » sont appelées les facettes d'instrumentation. Dans le cas qui nous intéresse, les facettes d'instrumentation seront les **T**echnologues (**T**) (classiquement appelés les juges), les différents **t**Raitements (**R**) (les essais), les différentes **A**cquisitions (**A**) (les répétitions) et les **L**ogiciels (**L**), référant aux méthodes de traitement des données brutes [114, 115].

La théorie de la généralisabilité se décompose en deux étapes : l'étude de généralisabilité (Étude-G), et l'étude de décision (Étude-D) [116]. L'étude-G est celle faite à

partir des données de recherche, où l'on estime les composantes de la variance de la facette de différenciation, en déterminant la proportion de celle-ci attribuable à chacune des facettes d'instrumentation. On y documente alors les erreurs systématiques imputables aux facettes, les erreurs aléatoires associées aux interactions entre toutes les facettes, et l'erreur résiduelle non expliquée par le modèle [110, 115]. Le score Univers est défini ici comme une variable latente (donc non mesurable) représentant pour un seul patient la moyenne de toutes les valeurs de FEVG obtenues par tous les technologues utilisant tous les logiciels disponibles, mesurées un nombre infini de fois [117].

Dans l'étude-D, les décisions à prendre sont basées sur une modélisation à partir des résultats obtenus lors de l'étude-G afin d'optimiser les paramètres des facettes pour s'assurer d'avoir un outil de mesure fiable [107, 108]. Les facettes de l'étude-D peuvent être considérées comme fixes ou aléatoires. Une facette fixe limite les conclusions tirées de l'étude-D aux conditions préalables utilisées par l'étude-G, tandis qu'une facette aléatoire sous-tend que les conditions de l'étude-G constituent un échantillon des conditions qui peuvent se rencontrer. Afin de mieux illustrer ces propos, mentionnons que dans le cadre de ce mémoire, la facette des technologues est aléatoire étant donné qu'il y a plusieurs milliers de technologues en médecine nucléaire à travers le monde pouvant traiter une étude de ventriculographie radioisotopique, tandis que la facette des logiciels est fixe car les seules possibilités de traitement sont par les méthodes manuelle, automatique et semi-automatique.

À l'aide de l'étude-D, nous pourrions déterminer si dans un contexte clinique approprié (un patient subit une seule acquisition de données brutes, traitées par un seul technologue sur un seul logiciel), la mesure de la FEVG est suffisamment fiable, ou si le gain serait considérable en procédant par exemple à deux traitements des données, en acquérant les données brutes plus d'une fois, ou en faisant traiter les données brutes par deux technologues indépendants. Nous pourrions également étudier l'effet du mode de traitement utilisé sur la fiabilité de la mesure.

Les coefficients de généralisabilité G et D obtenus respectivement à partir des études-G et étude-D s'interprètent comme la plupart des coefficients de fiabilité obtenus autrement, comme le coefficient alpha de Cronbach de la théorie classique de la mesure, le coefficient de Spearman-Brown, le coefficient de corrélation linéaire de Pearson et le coefficient de

corrélation intra-classe [118]. De base, une valeur supérieure à 0,70 est considérée comme étant acceptable. Un coefficient supérieur à 0,80 est nécessaire pour la prise de décisions importantes au niveau d'une population ou d'un groupe d'individus, et une valeur au moins égale ou supérieure à 0,90 pour une décision qui affectera un individu [119, 120].

2.7.2 Le coefficient de corrélation intra-classe

Le coefficient de corrélation intra-classe (CCI) représente quant à lui le rapport de la variance de la valeur réelle (valeur Univers, ou score Univers) par rapport à la variance totale (variance de la valeur réelle **et** de l'erreur) [121]. Il existe plusieurs types de CCI, et le bon doit être sélectionné, en fonction du plan d'analyse [121]. Le CCI varie de 0 à 1. Le niveau de fiabilité sera jugé faible face à un $CCI < 0,5$; un CCI situé entre 0,5 et 0,75 représente une fiabilité modérée; la fiabilité sera bonne en présence d'un $CCI > 0,75$ [122, 123].

En quelque sorte, le coefficient de généralisabilité est une généralisation des concepts sous-tendant le calcul d'un CCI, ou la variance de l'erreur au dénominateur est décomposée en ses facteurs, appelés les facettes dans la théorie de la généralisabilité.

2.7.3 Les limites d'accord

Deux mesures distinctes peuvent être parfaitement corrélées, mais il peut y avoir un biais systématique d'une des mesures [124]. Afin de comparer deux méthodes de mesures, deux mesures répétées ou deux mesures par deux individus, l'analyse de Bland-Altman représente graphiquement l'accord entre deux mesures, en représentant sur l'abscisse la moyenne des deux mesures, et sur l'ordonnée, la différence entre les deux mesures. La droite $Y = (\text{moyenne des différences})$ ainsi que les limites d'accord $Y = ((\text{la moyenne des différences}) \pm (1,96 \times \text{l'écart-type}))$ sont également représentés. Il s'agit d'un indicateur de l'accord obtenu entre les deux mesures [125, 126].

Chapitre 3. Objectifs et hypothèses de recherche

3.1 Objectifs spécifiques

L'objectif spécifique de l'étude est de déterminer la reproductibilité de la mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) en médecine nucléaire chez les participants, selon trois méthodes de traitement distinctes : une méthode manuelle, une méthode automatique, et une méthode semi-automatique.

L'objectif secondaire est de valider si le département de médecine nucléaire du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) peut migrer d'une application automatique à une solution semi-automatique afin de suivre la fonction cardiaque chez les patients.

3.2 Hypothèses de recherche

L'atteinte de l'objectif dépend d'hypothèses de recherche en relation avec toute la méthodologie utilisée pour la mesure de la FEVG en clinique. En répétant l'acquisition des données de base dans un très court délai, nous estimons que la variabilité inhérente aux participants demeurera stable (Hypothèse A). Notamment, la mesure de la FEVG dépend de :

- A. La variabilité intrinsèque au patient (hydratation, marquage des globules rouges, etc.);
- B. La variabilité inter-acquisition;
- C. La variabilité intra-observateur;
- D. La variabilité inter-observateur;
- E. La variabilité inter-logiciel.

Nous croyons que la variabilité de la mesure de la FEVG sera principalement influencée par l'utilisation de méthodes différentes pour déterminer la FEVG, ainsi que pour les différentes acquisitions. Nous croyons que les méthodes automatique et semi-automatique présenteront une meilleure reproductibilité que la méthode manuelle.

Chapitre 4. Protocole et méthodologie

Dans le cadre d'un rehaussement informatique au département de médecine nucléaire du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), le logiciel de remplacement envisagé pour la mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) par ventriculographie radioisotopique a dû être validé cliniquement.

Lors de cette validation, 47 patients consécutifs se sont portés volontaires, suite à l'explication des bénéfices et des risques, afin de subir une acquisition supplémentaire de données brutes. Étant donné que le but initial était l'assurance de la qualité d'un examen utilisé quotidiennement au département de médecine nucléaire, cette activité ne constituait pas de la recherche clinique à proprement dit, et ne nécessitait donc pas d'évaluation préalable par le Comité d'Éthique de la Recherche. Les patients ont tout de même explicitement consenti oralement. Le tout s'est déroulé du 1^{er} juillet au 31 décembre 2012.

Avant d'utiliser ces données dans le but de valider la reproductibilité de différentes méthodes de calcul de la FEVG disponibles, l'accord du Comité d'Éthique de la Recherche a été obtenu (projet 12.389) en date du 4 avril 2013.

4.1 Échantillon de la population à l'étude

L'échantillon de la population à l'étude est représentatif d'une population de patients suivis en centre hospitalier universitaire. Elle est constituée de 47 patients âgés entre 24 et 79 ans, dont 35 sont des femmes et 12 des hommes (cette différence s'expliquant par l'importance de la taille de la population atteinte d'un cancer du sein recevant une thérapie potentiellement cardiotoxique). De ces 47 patients, 33 sont suivis dans le contexte d'un traitement thérapeutique cardiotoxique, 10 sont suivis pour de l'insuffisance cardiaque, 2 pour l'évaluation de la répercussion d'une maladie infiltrative (sarcoïdose, amyloïdose) sur la fonction cardiaque, et il nous a été impossible de déterminer les raisons de l'examen pour les deux derniers participants.

4.1.1 Critères d'inclusion

- A. Âge supérieur ou égal à 18 ans;
- B. Patient référé par un médecin au département de la médecine nucléaire pour l'évaluation de sa FEVG.

4.1.2 Critères d'exclusion

- A. Âge inférieur à 18 ans;
- B. Femme enceinte ou allaitant;
- C. Incapacité de tolérer le décubitus dorsal pour la durée de l'acquisition des données;
- D. Incapacité de synchroniser l'acquisition au rythme cardiaque (si très irrégulier);
- E. Refus du patient.

4.2 Préparation des participants

Tel que stipulé dans les lignes directrices de l'EANM (*European Association of Nuclear Medicine*) [79] et de l'ASNC (*American Society of Nuclear Cardiology*) [74], aucune préparation n'était nécessaire au préalable. De préférence, les patients étaient à jeun le matin même de l'examen.

4.3 Marquage des globules rouges

Suite au prélèvement sanguin de 1 à 3 ml de sang autologue chez les participants, il y a eu marquage par technique in vitro habituelle à l'aide de trousses *Ultratag RBC* (©Mallinckrodt) et par technique in-vivo modifiée. L'échantillon de sang complet anticoagulé a été ajouté au vial de réaction et aux réactifs, avant l'incorporation de 900-1110 MBq (25-30 mCi) de technétium-99m (^{99m}Tc). Après 5 à 10 minutes, les globules rouges ainsi marqués ont été réinjectés dans le compartiment intravasculaire du patient.

4.4 Acquisitions planaires et tomographiques

De 20 à 30 minutes après la réinjection des globules rouges marqués, il y a eu deux acquisitions planaires en OAG utilisées pour la mesure de la FEVG, permettant la meilleure visualisation du septum interventriculaire, dégageant le VG du VD, des oreillettes et des grands vaisseaux. Les technologues en médecine nucléaire n'ont réalisé qu'une seule acquisition tomographique par patient, utilisée pour l'évaluation subjective de la contractilité globale et segmentaire des parois du ventricule gauche et pour contrôle de la qualité. Les clichés scintigraphiques planaires synchronisés à l'ECG ont été acquis en mode cinégraphique en divisant les cycles cardiaques en 16 cadres (voir figure 1), dans des matrices 64 x 64, en utilisant une fenêtre énergétique standard de 20 % centrée sur le pic énergétique du ^{99m}Tc (140 keV). Un collimateur à trous parallèles, à faible énergie et à haute résolution (LEHR, low energy high resolution) fut utilisé pour chacune des acquisitions. Le critère d'arrêt était atteint lorsqu'un échantillon de 600 secondes de cycles cardiaques acceptés était acquis. Les acquisitions TEMP étaient obtenues en divisant également les cycles cardiaques en 16 cadres, selon 60 à 64 projections (en fonction de la caméra utilisée), pour un temps d'acquisition de 40 secondes de cycles cardiaques acceptés par projection.

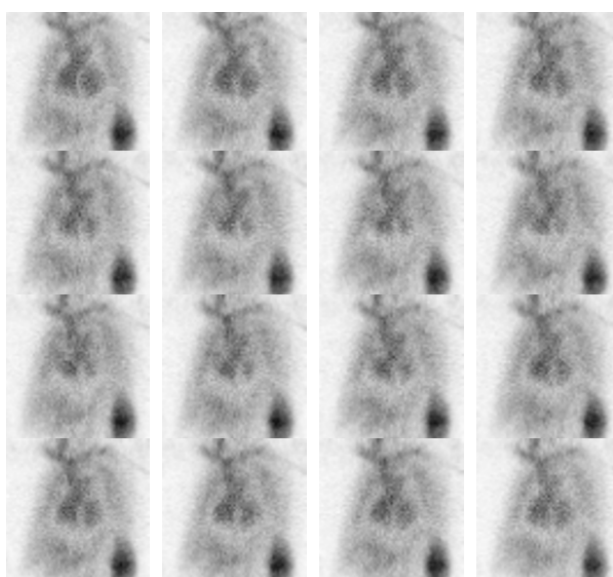


Figure 1. Exemple d'acquisition planaire en OAG (acquisition #5).

Trois modèles de gamma-caméras ont été utilisés : le modèle General Electric DST-XLi (3.38 mm/pixel, zoom : 2.67X), le modèle General Electric Sophy Camera (3.40mm/pixel, zoom : 2X) et le modèle Philips Precedence (4.27mm/pixel, zoom 2.19X).

Lors de la première acquisition, chaque patient était assigné aléatoirement à l'un des trois modèles de caméras au département de médecine nucléaire, selon la disponibilité des appareils. Ensuite, le patient était dirigé vers une seconde caméra pour une seconde acquisition de données brutes. Afin de simuler un contexte clinique réel, les technologues disposaient des données paramétriques de la première acquisition, de façon à repositionner le patient le plus fidèlement possible lors de la seconde acquisition.

4.5 Traitement des données brutes

Deux technologues (7 et 9 ans d'expérience) ont anonymisé et attribué un numéro d'identification aléatoire aux 94 acquisitions. Une semaine plus tard, chacune des acquisitions a été traitée par les deux mêmes technologues sur 3 applications informatiques différentes : une application automatique (XT-ERNA, fournie par GE Medical Systems, États-Unis), une application semi-automatique (FUGA, fournie par Hermes Medical Solution, Suède) et une application entièrement manuelle (ERNA, fournie par GE Medical Systems, États-Unis). Au moins 24 heures ont séparé le traitement d'une étude sur deux applications différentes. Au moins 7 jours plus tard, le traitement des 94 acquisitions a été répété par les 2 mêmes technologues sur les 3 mêmes logiciels. En annexe A, les figures 13, 14 et 15 montrent une capture d'écran des résultats obtenus sur les trois logiciels utilisés.

La FEVG est obtenue par inférence à partir de la variation de l'activité radioactive contenue dans le VG entre la télédiastole et la télésystole. XT-ERNA détermine automatiquement le centre de gravité du VG et délimite les contours du ventricule à l'aide de la dérivée seconde de fonctions mathématiques représentant des rayons linéaires émanant de son centre de gravité. FUGA demande à l'opérateur d'identifier le centre de gravité du VG et de définir une région de contrainte, limitant la recherche des parois du VG, dont les contours sont ensuite identifiés de manière similaire à celle utilisée avec la méthode automatique.

ERNA est une solution entièrement manuelle, où l'utilisateur trace le contour télésystolique et le contour télédiastolique du VG.

4.6 Analyses statistiques

Les analyses statistiques ANOVA des mesures répétées, les test-T de Student et les analyses de Bland-Altman ont été effectués à l'aide du logiciel SPSS (version 20.0 ; SPSS Inc., Chicago, IL USA). Un alpha de 0,05 a été utilisé pour définir un test statistiquement significatif.

Les analyses de fiabilité ont quant à elles été réalisées à l'aide du logiciel EduG (version 6.1 française ; Institut de recherche et de documentation pédagogique, Neuchâtel, Suisse). Sa robustesse en fait un excellent logiciel pour appliquer la théorie de la généralisabilité. Son principal instigateur, M. Jean Cardinet, a grandement contribué à l'application de la théorie de la généralisabilité dans le domaine de la mesure et l'évaluation [116].

Chapitre 5. Analyse des résultats

5.1 Analyse de la variance (ANOVA) à mesures répétées

5.1.1 Comparaison de tous les traitements

Une première analyse statistique a été réalisée en utilisant l'ensemble des données obtenues. Au tableau III, les statistiques descriptives des FEVG calculées par le 1^{er} technologue sont inscrites. Les statistiques descriptives pour le 2^e technologue sont quant à elles disponibles au tableau IV. La figure 2 propose une représentation graphique des moyennes des FEVG obtenues par les deux technologues en fonction du traitement et du logiciel utilisé.

Tableau III. Statistiques descriptives des FEVG obtenues par le technologue 1.

Traitement	Logiciel	Moyenne	Écart type
1	ERNA	52.73	13.427
	XTERNA	54.33	13.417
	FUGA	54.22	14.662
2	ERNA	51.09	13.138
	XTERNA	54.44	13.533
	FUGA	54.38	14.619

Tableau IV. Statistiques descriptives des FEVG obtenues par le technologue 2.

Traitement	Logiciel	Moyenne	Écart type
1	ERNA	51.78	14.053
	XTERNA	54.50	13.456
	FUGA	54.49	14.410
2	ERNA	52.24	14.501
	XTERNA	54.26	13.401
	FUGA	54.37	14.533

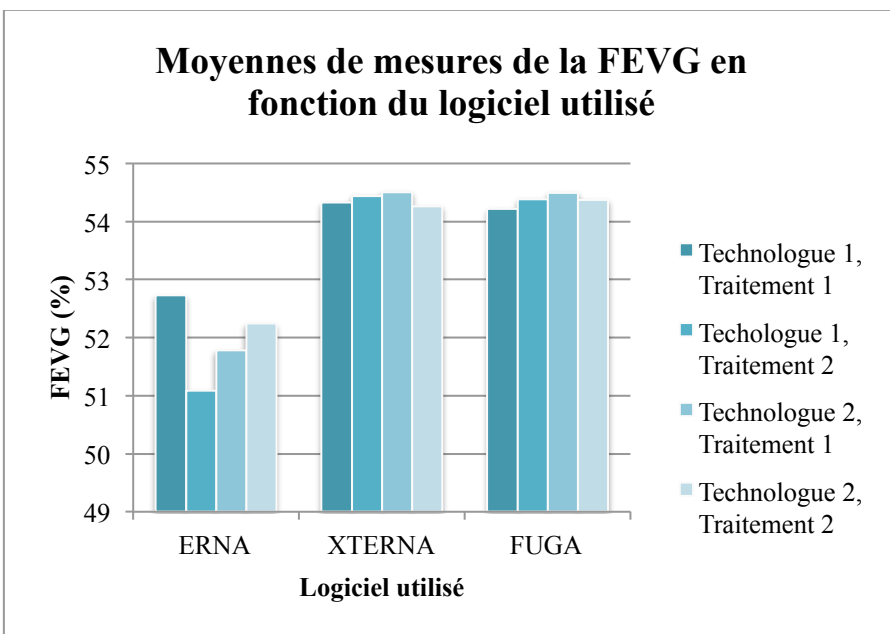


Figure 2. Représentation graphique des moyennes des mesures de FEVG obtenues par les deux technologies selon le logiciel et le traitement utilisé.

Le graphique de la figure 2 montre une différence significative ($p < 0,05$) entre la tendance centrale des valeurs obtenues à l'aide du logiciel ERNA (mode manuel) et les valeurs obtenues à l'aide des méthodes automatique et semi-automatique, d'environ 2,5-3,5 points de pourcentage.

Une ANOVA des mesures répétées a été réalisée sur les données après vérification de la sphéricité des données à l'aide du test de sphéricité de Mauchly (testant l'hypothèse nulle que la matrice des covariances d'erreur est proportionnelle à la matrice identité). Une correction de Greenhouse-Geisser a été appliquée aux degrés de liberté en raison de la violation de l'hypothèse de sphéricité. À un seuil alpha de 0,05, l'analyse de la variance des mesures répétées a rapporté un effet significatif des différents traitements sur les valeurs obtenues de FEVG pour les 94 acquisitions ($F(4.015, 373,4) = 12,824, p < 0,001$).

En comparant par paire les valeurs de FEVG obtenus après ajustement de Bonferroni pour les comparaisons multiples, nous obtenons le tableau des valeurs-p (tableau V). En analyse statistique, la signification d'une différence statistiquement significative est basée sur le rejet de l'hypothèse nulle, en acceptant un risque plutôt faible mais tolérable de la rejeter alors que celle-ci est vraie, ce que l'on appelle commettre une erreur de type alpha (ou de type

I) si c'est le cas. Cependant, ce risque augmente si le nombre de comparaisons de paires est élevé. Afin de contrer cet effet, la correction de Bonferroni divise le seuil de différence statistiquement significative par le nombre de comparaisons effectuées. Cette correction est souvent décrite comme étant la plus conservatrice : c'est-à-dire qu'il est improbable qu'une différence statistiquement significative soit uniquement due à la multiplicité des comparaisons suite à la correction de Bonferroni [127].

Tableau V. Tableau des valeurs-p obtenues après les comparaisons par paires des FEVG, selon le technologue, le logiciel et le traitement utilisé.

Valeurs-p après ajustement de Bonferroni			Technologue 1						Technologue 2					
			ERNA		XT-ERNA		FUGA		ERNA		XT-ERNA		FUGA	
			T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2
Technologue1	ERNA	T1												
		T2	0,025											
	XT-ERNA	T1	0,145	< 0,001										
		T2	0,129	< 0,001	--									
	FUGA	T1	0,452	< 0,001	--	--								
		T2	0,239	< 0,001	--	--	--							
Technologue2	ERNA	T1	--	--	0,003	0,002	0,004	0,002						
		T2	--	--	0,037	0,034	0,180	0,080	--					
	XT-ERNA	T1	0,122	< 0,001	--	--	--	--	0,002	0,022				
		T2	0,250	< 0,001	--	--	--	--	0,006	0,065	--			
	FUGA	T1	0,136	< 0,001	--	--	--	--	0,001	0,065	--	--		
		T2	0,260	< 0,001	--	--	--	--	0,002	0,096	--	--	--	

Dans le tableau V, pour fins de clarté, les différences jugées statistiquement significatives entre les données ont été colorées en rouge. Les valeurs-p > 0,5 représentant de légères différences jugées non significatives entre les valeurs de FEVG ont été remplacées par le symbole « -- ».

5.1.2 Comparaison des traitements par un technologue en fonction des acquisitions

Afin de comparer les FEVG obtenues à l'aide de chacun des logiciels en fonction des acquisitions, les valeurs obtenues par un seul des deux technologues ont été utilisées et sont ici présentées (les analyses ont été reproduites avec les valeurs obtenues par l'autre technologue et sont comparables. Elles sont volontairement omises dans le but d'alléger le texte). Les statistiques descriptives des données obtenues par le technologue sont présentées au tableau VI. La figure 3 présente sous forme graphique les moyennes des FEVG obtenues selon les logiciels et les acquisitions.

Tableau VI. Statistiques descriptives des FEVG obtenues par le technologue selon le logiciel et l'acquisition.

Logiciel (acquisition)	Moyenne	Écart-type
ERNA (1)	52.53	14.056
ERNA (2)	51.02	14.161
XTERNA (1)	54.94	14.024
XTERNA (2)	54.06	13.001
FUGA (1)	54.49	14.735
FUGA (2)	54.49	14.237

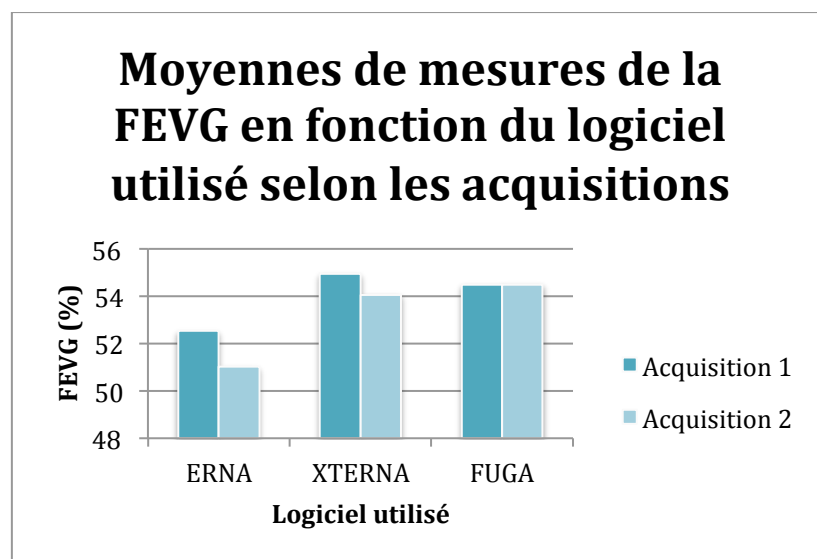


Figure 3. Représentation graphique des moyennes de FEVG obtenues selon les logiciels et les acquisitions par un même technologue.

Les FEVG obtenues selon les logiciels et les acquisitions par le technologue ont été évaluées selon la même méthode qu'en 5.1.1, soit à l'aide d'une ANOVA des mesures répétées, après vérification de la sphéricité et correction des degrés de liberté par la correction de Greenhouse-Geisser pour la violation de l'hypothèse de sphéricité. À un seuil alpha de 0,05, l'analyse de la variance des mesures répétées a rapporté un effet significatif des différents logiciels et acquisitions sur les valeurs obtenues de FEVG pour les 47 patients ($F(43.929, 180.7) = 5,924, p < 0,001$).

Une comparaison par paires a été effectuée après l'application de l'ajustement de Bonferroni. Les valeurs-p sont rapportées au tableau VII.

Tableau VII. Tableau des valeurs-p comparant les données obtenues en fonction des logiciels et des acquisitions pour le technologue.

Valeurs-p après ajustement de Bonferroni		ERNA		XT-ERNA		FUGA	
		Ac1	Ac2	Ac1	Ac2	Ac1	Ac2
ERNA	Ac1						
	Ac2	--					
XT-ERNA	Ac1	0,079	0,012				
	Ac2	--	0,028	--			
FUGA	Ac1	0,327	0,029	--	--		
	Ac2	--	0,003	--	--	--	

Tout comme au tableau V, les différences jugées statistiquement significatives entre les 1^{re} et 2^e acquisitions ont été clairement identifiées en rouge. Les valeurs-p $> 0,5$ ont été remplacés par le symbole « -- » afin d'exprimer que les légères différences observées entre les mesures ne sont pas statistiquement significatives.

5.1.2.1 Modèle de régression linéaire

Également, un modèle de régression linéaire a été généré à partir des données pour chacun des logiciels afin d'estimer la corrélation entre les mesures obtenues à partir de la première acquisition par rapport à celles obtenues lors de la seconde acquisition, et ce pour les trois méthodes (automatique, semi-automatique et manuelle).

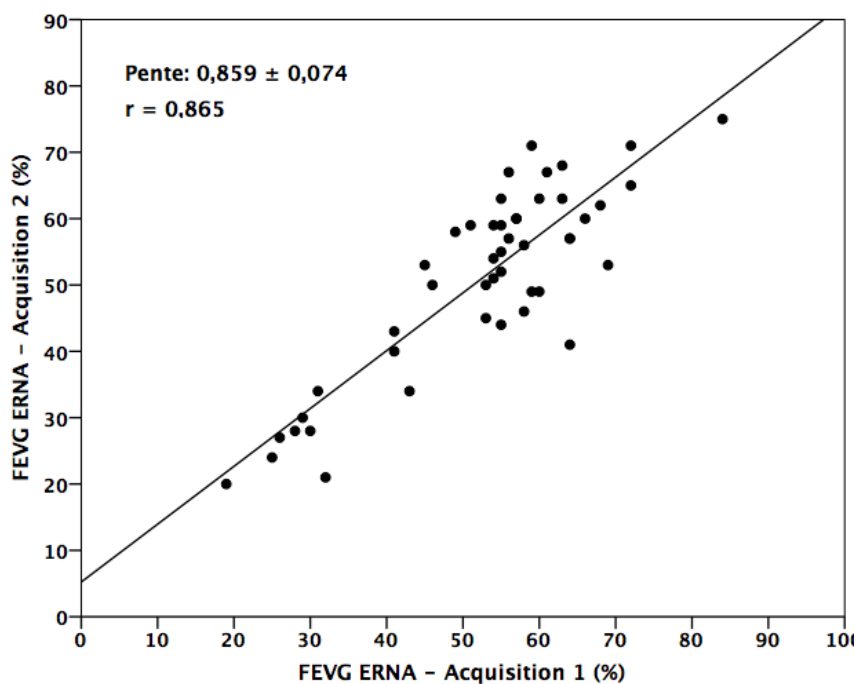


Figure 4. Régression linéaire des valeurs de FEVG pour la 1^{re} et la 2^e acquisition - Méthode manuelle.

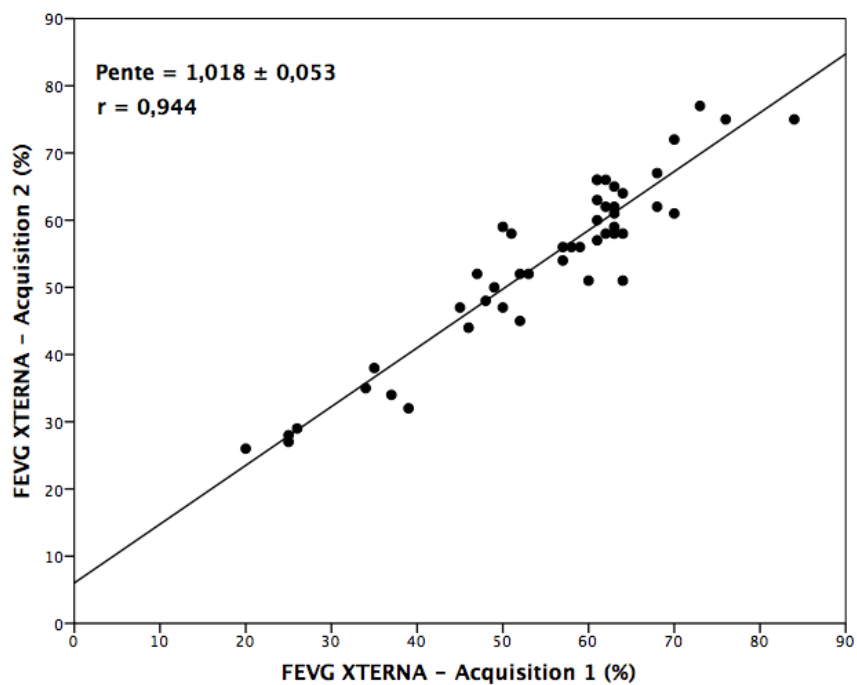


Figure 5. Régression linéaire des valeurs de FEVG pour la 1^{re} et la 2^e acquisition - Méthode automatique.

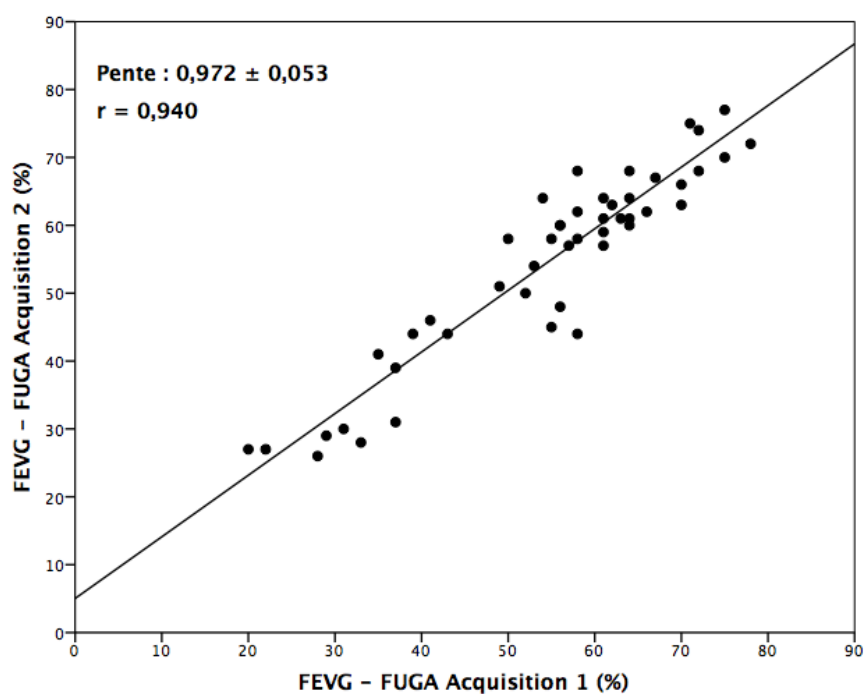


Figure 6. Régression linéaire des valeurs de FEVG pour la 1^{re} et la 2^e acquisition - Méthode semi-automatique.

Les régressions linéaires présentées aux figures 4 (méthode manuelle), 5 (méthode automatique) et 6 (méthode semi-automatique) montrent une bonne corrélation entre les mesures de la FEVG obtenues à partir de la 1^{re} et la 2^e acquisition. Pour la méthode manuelle, le coefficient de corrélation de Pearson ($r = 0,865$) est inférieur à celui obtenu pour les méthodes automatique ($r = 0,944$) et semi-automatique ($r = 0,940$). De plus, la pente des droites de régression linéaire des méthodes automatique (pente : $1,018 \pm 0,053$) et semi-automatique (pente : $0,972 \pm 0,053$) étaient plus proche de la fonction identité que la pente obtenue pour la régression linéaire de la méthode manuelle (pente : $0,859 \pm 0,074$).

5.1.2.2 Analyse de Bland-Altman

Une analyse de Bland-Altman a également été réalisée sur les mesures obtenues à l'aide d'un même logiciel entre la 1^{re} acquisition et la 2^e acquisition. En abscisse, on retrouve la moyenne de la FEVG entre les deux acquisitions, alors qu'en ordonnée se trouve la différence entre les FEVG obtenues pour les deux acquisitions.

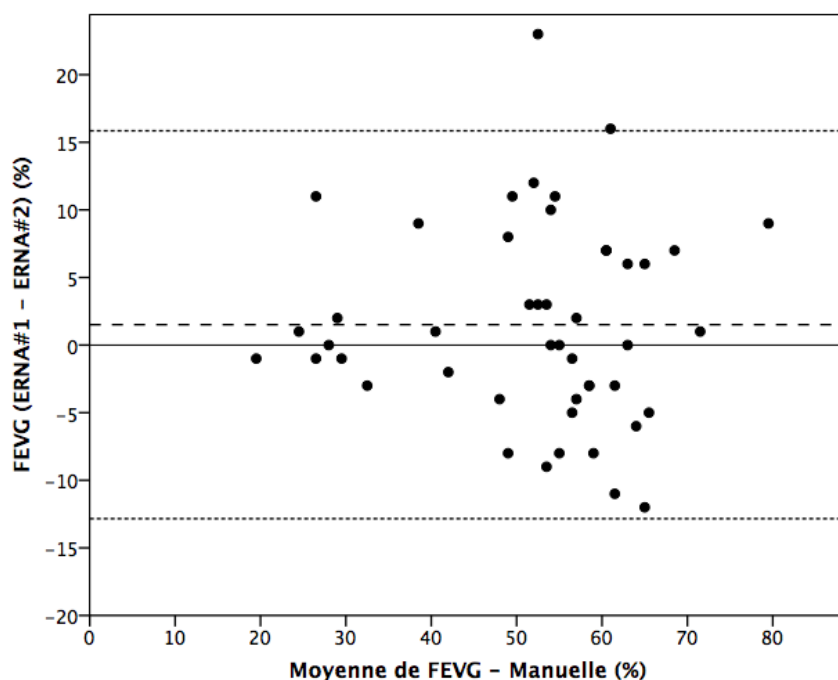


Figure 7. Analyse de Bland-Altman des valeurs de FEVG pour la 1^{re} et la 2^e acquisition - Méthode manuelle.

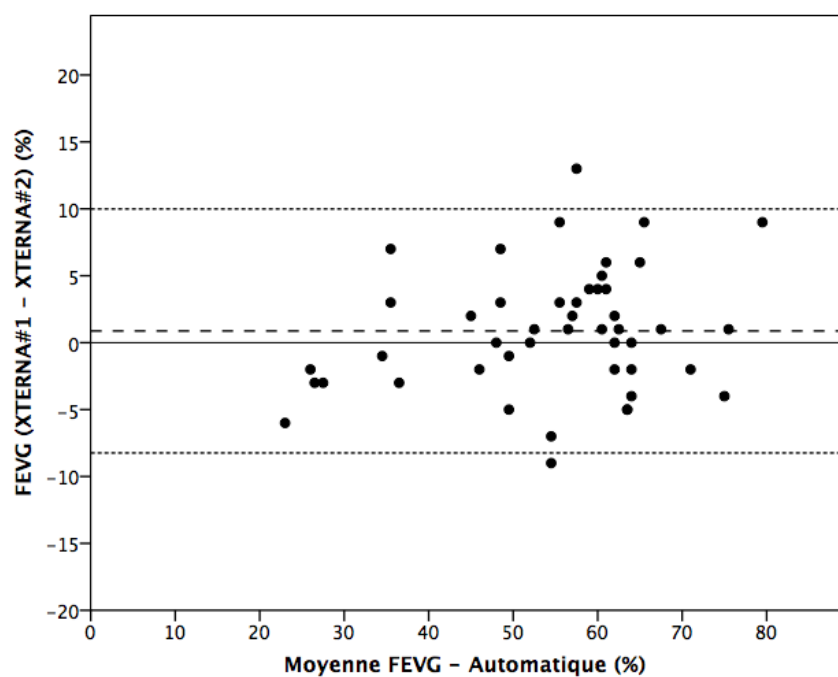


Figure 8. Analyse de Bland-Altman des valeurs de FEVG pour la 1^{re} et la 2^e acquisition - Méthode automatique.

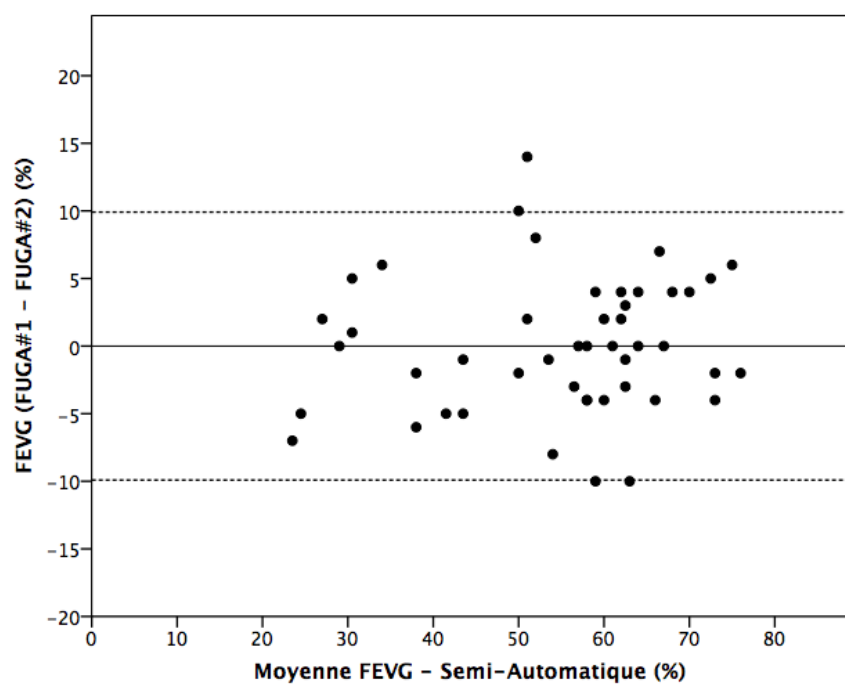


Figure 9. Analyse de Bland-Altman des valeurs de FEVG pour la 1^{re} et la 2^e acquisition - Méthode semi-automatique (La moyenne des différences se trouve en ordonnée = 0).

Les figures 7 (méthode manuelle), 8 (méthode automatique) et 9 (méthode semi-automatique), montrent les analyses de Bland-Altman comparant les FEVG des données de la 1^{re} acquisition et celles de la 2^e acquisition, selon les différentes méthodes de traitement.

Tableau VIII. Caractéristiques des limites d'agrément de l'analyse de Bland-Altman en fonction du logiciel utilisé.

Logiciel (acquisition)	Moyenne des différences (%)	Écart type des différences (%)	Limites d'agrément (%)	Étendue de l'agrément (%)
ERNA	1,51	7,32	-12,84 à 15,86	28,7
XTERNA	0,87	4,65	-8,24 à 9,98	18,2
FUGA	0,00	5,06	-9,92 à 9,92	19,8

Dans le tableau VIII, on voit que la moyenne des différences entre la FEVG de la 1^{re} acquisition et celle de la 2^e acquisition calculées par la méthode manuelle (ERNA) présente un léger biais de 1,5 % (en absolu) entre les deux valeurs. L'étendue des limites d'agrément est de 28,7 % (en absolu). La moyenne des différences des FEVG calculées par la méthode automatique (XTERNA) présente également un léger biais de 0,87 % (en absolu), mais les limites d'agrément des mesures réalisées en mode automatique sont significativement moins étendues qu'en mode manuel, à 18,2 % (en absolu). De manière similaire, les limites d'agrément des mesures obtenues en mode semi-automatique (FUGA) sont significativement moins étendues qu'en mode manuel, et très discrètement plus étendues qu'en mode automatique (19,8 % en absolu). Toutefois, la méthode semi-automatique n'engendre pas de biais entre les mesures obtenues à la 1^{re} acquisition et celles obtenues à la 2^e acquisition.

5.2 Erreur standard de mesure et changement minimal détectable

À partir des coefficients de corrélation de Pearson, des coefficients de corrélation intra-classe ou des coefficients de généralisabilité, qui sont tous des estimations d'un coefficient de fiabilité, il est possible de calculer deux paramètres des outils de mesure utilisés dans le calcul de la FEVG. Il s'agit de l'erreur standard de mesure (ESM, *Standard Error of Measurement*), et le changement minimal détectable (MDC, *Minimal Detectable Change*).

Ces deux paramètres sont intimement liés, le changement minimal détectable étant calculé à l'aide de l'erreur standard de mesure. L'ESM donne une évaluation de la fiabilité d'un outil de mesure [128]. Le changement minimal détectable quant à lui trouve son utilité dans la prise de décision de celui qui utilise l'instrument de mesure [129]. Ce paramètre aide à savoir si une différence observée entre deux mesures à l'aide du même instrument est due au hasard, ou si cette différence est bien réelle.

$$ESM = \sigma_x \sqrt{1 - r}$$

$$MDC_{90} = ESM \times \sqrt{2} \times 1,65$$

où σ_x = écart type des résultats obtenus lors de la 1^{re} mesure

et r = estimation du coefficient de fiabilité

Dans la littérature, deux valeurs de MDC sont décrites : le changement minimal détectable à 95% de confiance (MDC₉₅), et à 90% de confiance (MDC₉₀). Il est toujours possible de passer de l'un à l'autre en le multipliant par une constante. En médecine, le MDC₉₀ est jugé suffisant pour prendre des décisions cliniques, et c'est donc cette valeur qui sera rapportée, ce qui explique le facteur 1,65 dans son calcul (plutôt que 1,96) [129].

Tableau IX. Valeurs d'erreur standard de mesure et changement minimal détectable selon le logiciel utilisé.

Logiciel	Écart-type	Coefficient de corrélation	ESM	MDC ₉₀
ERNA	14,06	0,865	5,17	12,05
XTERNA	14,02	0,944	3,32	7,74
FUGA	14,74	0,940	3,61	8,42

D'après le tableau IX, l'ESM est plus important en calculant la FEVG par méthode manuelle (5,17), comparativement à l'ESM obtenue en calculant la FEVG par méthode automatique (3,32) ou semi-automatique (3,61). Il y a une différence d'au moins 40 % à 50 % (relatif) quant au changement minimal détectable aux dépens de la méthode manuelle (12,05 % en valeur absolue), les méthodes automatiques et semi-automatiques pouvant détecter de plus petits changements minimaux, respectivement de 7,74 % et de 8,42 % en valeur absolue.

5.3 Étude de généralisabilité

Dans l'évaluation des mesures de la FEVG obtenues par deux technologues, selon deux traitements réalisés sur deux acquisitions par patient, à l'aide de trois logiciels différents, une évaluation de la fiabilité des mesures a été réalisée selon la théorie de la généralisabilité.

Pour ce faire, le logiciel EduG a été utilisé, et nous avons procédé à quatre études de généralisabilité (Études-G). Pour les trois premières études, nous avons sciemment séparé les résultats obtenus pour chacun des logiciels, de sorte à obtenir trois études à trois facettes aléatoires (**T**echnologues (**T**), **t**Raitements (**R**) et **A**cquisitions (**A**)) afin de déterminer la proportion de la variance expliquée par chacune de ces facettes, pour chacun des logiciels. Ensuite, une quatrième étude de généralisabilité a été réalisée, en incluant une facette finie et fixe pour les **L**ogiciels (**L**) bien qu'il existe d'autres logiciels disponibles ; il s'agit ici de quantifier la contribution des méthodes de traitement (Automatique, Semi-Automatique et Manuelle) à la variance, plutôt que les logiciels à proprement dit. Les autres facettes ont été définies comme aléatoires et infinies. Les tableaux reflètent les résultats obtenus avec le logiciel EduG.

Compte tenu du fait que les facettes sont croisées (*crossed*) plutôt que d'être nichées (*nested*), c'est-à-dire que TOUS les technologues ont effectué deux traitements, sur tous les logiciels, et sur toutes les acquisitions, la contribution de la variance pour chacune des facettes pourra être déterminée à l'étude-G et utilisée à l'étude-D. Dans ce cas-ci, les composantes de la variance pourront être déterminées pour les **T**echnologues, les **A**cquisitions, les **t**Raitements et les **L**ogiciels ainsi que l'impact des interactions entre ces facettes.

5.3.1 Étude de généralisabilité du mode manuel

Les données du logiciel ERNA ont été utilisées pour évaluer le coefficient de généralisabilité de la méthode manuelle. Le tableau X rapporte le plan d'observation utilisé pour réaliser l'étude. Les facettes d'instrumentation T, R et A proviennent d'un univers infini et aléatoire de possibilités (c'est-à-dire que les technologues ont été sélectionnés parmi un

grand nombre de technologies possibles, etc.). La facette de différenciation P provient également d'un univers infini.

Tableau X. Plan d'observation pour les études de généralisabilité.

Facette	Étiquette	Niveaux	Univers
Patient	P	47	INF
Technologie	T	2	INF
Traitement	R	2	INF
Acquisition	A	2	INF

Tableau XI. Analyse de la variance pour l'étude de généralisabilité de la méthode manuelle pour le calcul de la FEVG.

Source	Somme carrés	Degrés de liberté	Moyenne des carrés	Composantes				
				Aléatoires	Mixtes	Corrigées	%	Er. St.
P	64976,28	46	1412,53	170,48	170,48	170,48	88,0	36,07
T	0,96	1	0,96	-0,40	-0,40	-0,40	0,0	0,52
R	32,77	1	32,77	-0,10	-0,10	-0,10	0,0	0,53
A	9,26	1	9,26	0,10	0,10	0,10	0,1	0,26
PT	960,91	46	20,89	1,54	1,54	1,54	0,8	1,50
PR	560,11	46	12,18	0,03	0,03	0,03	0,0	1,15
PA	1966,12	46	42,74	6,39	6,39	6,39	3,3	2,45
TR	105,32	1	105,32	0,55	0,55	0,55	0,3	1,03
TA	19,22	1	19,22	-0,43	-0,43	-0,43	0,0	0,50
RA	0,02	1	0,02	-0,60	-0,60	-0,60	0,0	0,47
PTR	457,55	46	9,95	-0,17	-0,17	-0,17	0,0	1,46
PTA	693,16	46	15,07	2,39	2,39	2,39	1,2	1,86
PRA	569,35	46	12,38	1,05	1,05	1,05	0,5	1,64
TRA	54,39	1	54,39	0,94	0,94	0,94	0,5	0,95
PTRA	472,99	46	10,28	10,28	10,28	10,28	5,3	2,010
Total	70878,40	375					100,0	

Le tableau XI montre les déterminants de la variance pour la méthode manuelle de mesure de la FEVG. La majorité de la variance s'explique par la facette de différenciation P

(88 %). Toutefois, une proportion significative de la variance s'explique également par l'interaction avec le technologue T (0,8 %) et l'acquisition A (3,3 %). La variance résiduelle s'expliquant par d'autres facettes que celles ici considérées est de 5,3 %.

Tableau XII. Étude-G de l'analyse de généralisabilité pour la méthode manuelle selon le plan de mesure P/TRA.

Sources de var.	Variance de différ.	Sources de var.	Variance d'err.rel.	% rel.	Variance d'err.abs.	% abs.
P	170,48		
	T		(0.00)	0,0
	R		(0.00)	0,0
	A		0,05	0,8
	PT	0,77	12,6	0,77	12,0
	PR	0,02	0,3	0,02	0,3
	PA	3,20	52,2	3,20	49,7
	TR		0,14	2,1
	TA		(0.00)	0,0
	RA		(0.00)	0,0
	PTR	(0.00)	0,0	(0.00)	0,0
	PTA	0,60	9,8	0,60	9,3
	PRA	0,26	4,3	0,26	4,1
	TRA		0,12	1,8
	PTRA	1,29	21,0	1,29	20,0
Total des variances	170,48		6,13	100,0	6,43	100,0
Écarts types	13,06		Erreur type relative : 2,476		Erreur type absolue : 2,536	
Coef_G relatif	0,965					
Coef_G absolu	0,963					

C'est au tableau XII que l'on retrouve le coefficient de généralisabilité (0,965) pour l'étude-G avec la méthode manuelle. Les simulations pour l'optimisation des facettes à l'étude-D se retrouvent au tableau XIII.

Tableau XIII. Étude-D - Simulations pour la méthode manuelle.

	Plan original		Option 1		Option 2		Option 3		Option 4	
	Niv.	Univ.	Niv.	Univ.	Niv.	Univ.	Niv.	Univ.	Niv.	Univ.
P	47	INF	47	INF	47	INF	47	INF	47	INF
T	2	INF	1	INF	2	INF	1	INF	1	INF
R	2	INF	1	INF	1	INF	2	INF	1	INF
A	2	INF	1	INF	1	INF	1	INF	2	INF
Observ.	376		47		94		94		94	
Coef_G rel.	0,965		0,887		0,921		0,914		0,936	
arrondi	0,97		0,89		0,92		0,91		0,94	
Coef_G abs.	0,963		0,880		0,917		0,910		0,931	
arrondi	0,96		0,88		0,92		0,91		0,93	
Var. Err. Rel.	6,13		21,69		14,58		16,01		11,63	
Err. Typ. Rel.	2,48		4,66		3,82		4,00		3,41	
Var. Err. Abs.	6,43		23,27		15,42		16,85		12,70	
Err. Typ. Abs.	2,54		4,82		3,93		4,10		3,56	

Au tableau XIII, on retrouve le plan original de l'étude-G, ainsi que l'étude-D constituée de 4 simulations (appelées options). L'option 1 représente ce qui se fait en clinique : un patient subit une seule acquisition, qui est traitée une seule fois par un seul technologue. Le coefficient de généralisabilité passe alors de 0,965 à 0,887. Bien que la mesure soit satisfaisante ($> 0,80$), il y a cependant une diminution significative de la fiabilité, et le coefficient de fiabilité se trouve désormais sous le seuil de 0,90 cité pour la prise de décision importante concernant un individu, à la section 2.7.1. Le coefficient de fiabilité de l'option 4, où l'on simule avec deux acquisitions réalisées et traitées une fois par un technologue, est celui qui se rapproche le plus de la valeur du coefficient du plan original. Une analyse statistique de la signification de la différence du coefficient de fiabilité est possible, mais elle repose sur des hypothèses à valider, et dépasse le cadre de ce mémoire.

5.3.2 Étude de généralisabilité du mode automatique

Le logiciel XTERNA a été utilisé pour traiter les données brutes en mode automatique. Il s'agit du même plan d'observation pour la méthode automatique que pour la méthode manuelle, déjà présenté au tableau X.

Tableau XIV. Analyse de la variance pour l'étude de généralisabilité de la méthode automatique pour le calcul de la FEVG.

Source	Somme carrés	Degrés de liberté	Moyenne des carrés	Composantes				
				Aléatoires	Mixtes	Corrigées	%	Er. St.
P	65378,99	46	1421,28	173,21	173,21	173,21	94,5	36,28
T	0,002	1	0,002	0,004	0,004	0,004	0,0	0,02
R	0,45	1	0,45	0,007	0,007	0,007	0,0	0,02
A	41,56	1	41,56	0,05	0,05	0,05	0,0	0,19
PT	40,87	46	0,89	0,04	0,04	0,04	0,0	0,10
PR	36,93	46	0,80	0,008	0,008	0,008	0,0	0,10
PA	1628,82	46	35,41	8,76	8,76	8,76	4,8	1,81
TR	2,90	1	2,90	-0,01	-0,01	-0,01	0,0	0,04
TA	0,13	1	0,13	-0,04	-0,03	-0,04	0,0	0,04
RA	0,13	1	0,13	-0,04	-0,04	-0,04	0,0	0,04
PTR	53,98	46	1,17	-0,02	-0,02	-0,02	0,0	0,17
PTA	34,74	46	0,76	-0,23	-0,23	-0,23	0,0	0,15
PRA	37,24	46	0,81	-0,20	-0,20	-0,20	0,0	0,15
TRA	4,05	1	4,05	0,06	0,06	0,06	0,0	0,07
PTRA	55,83	46	1,21	1,21	1,21	1,21	0,7	0,25
Total	67316,61	375					100,0	

Au tableau XIV, on retrouve les contributions des facettes et de leurs interactions sur la variance de la FEVG, en utilisant la méthode automatique. Il est à noter que les technologues ne contribuent pas à la variance dans ce modèle, les différentes acquisitions étant la seconde source de contribution à la variance (4,8 %). L'erreur résiduelle avec la méthode automatique est nettement réduite (0,7 %) contrairement à la méthode manuelle où plus de 5 % d'erreur résiduelle s'expliquait par d'autres facteurs que ceux considérés dans ce modèle.

Tableau XV. Étude-G de l'analyse de généralisabilité pour la méthode automatique selon le plan de mesure P/TRA.

Sources de var.	Variance de différ.	Sources de var.	Variance d'err.rel.	% rel.	Variance d'err.abs.	% abs.
P	173,21		
	T		0,002	0,0
	R		0,003	0,1
	A		0,03	0,6
	PT	0,02	0,5	0,02	0,5
	PR	0,004	0,1	0,004	0,1
	PA	4,38	96,1	4,38	95,3
	TR		(0.00)	0,0
	TA		(0.00)	0,0
	RA		(0.00)	0,0
	PTR	(0.00)	0,0	(0.00)	0,0
	PTA	(0.00)	0,0	(0.00)	0,0
	PRA	(0.00)	0,0	(0.00)	0,0
	TRA		0,007	0,2
	PTRA	0,15	3,3	0,15	3,3
Total des variances	173,21		4,56	100,0	4,60	100,0
Écarts types	13,16		Erreur type relative : 2,135		Erreur type absolue : 2,145	
Coef_G relatif	0,974					
Coef_G absolu	0,974					

Tout comme pour l'étude-G de la méthode manuelle, le tableau XV montre un coefficient de généralisabilité de 0,974, se situant bien au-dessus de 0,8. À l'étude-D, présentée au tableau XVI, on note que le coefficient de fiabilité diminue minimalement lorsque l'on passe à une seule acquisition, traitée une seule fois par un seul technologue (coefficient de fiabilité = 0,945).

Tableau XVI. Étude-D - Simulations pour la méthode automatique.

	Plan original		Option 1		Option 2		Option 3		Option 4	
	Niv.	Univ.	Niv.	Univ.	Niv.	Univ.	Niv.	Univ.	Niv.	Univ.
P	47	INF	47	INF	47	INF	47	INF	47	INF
T	2	INF	1	INF	2	INF	1	INF	1	INF
R	2	INF	1	INF	1	INF	2	INF	1	INF
A	2	INF	1	INF	1	INF	1	INF	2	INF
Observ.	376		47		94		94		94	
Coef_G rel.	0,974		0,945		0,949		0,948		0,972	
arrondi	0,97		0,95		0,95		0,95		0,97	
Coef_G abs.	0,974		0,945		0,948		0,948		0,971	
arrondi	0,97		0,94		0,95		0,95		0,97	
Var. Err. Rel.	4,56		10,03		9,40		9,42		5,04	
Err. Typ. Rel.	2,14		3,17		3,07		3,07		2,25	
Var. Err. Abs.	4,60		10,16		9,50		9,51		5,11	
Err. Typ. Abs.	2,15		3,19		3,08		3,08		2,26	

Avec la méthode automatique, en réalisant l'étude-D au tableau XVI, le coefficient de généralisabilité à l'option 4, où chaque patient subit 2 acquisitions, traitées une fois par un seul technologue présente un gain par rapport à l'option 1. Toutefois, la diminution de fiabilité de l'option 1 par rapport au plan original est marginale en comparaison au coût relatif de doubler le nombre d'acquisition pour chaque patient.

5.3.3 Étude de généralisabilité du mode semi-automatique

L'étude de généralisabilité du logiciel FUGA, utilisant la méthode semi-automatique de mesure de la FEVG, ne fait pas exception et le même plan d'observation que pour les modes manuel et automatique, disponible au tableau X, a été utilisé.

Tableau XVII. Analyse de la variance pour l'étude de généralisabilité pour la méthode semi-automatique de calcul de la FEVG.

Source	Somme carrés	Degrés de liberté	Moyenne des carrés	Composantes				
				Aléatoires	Mixtes	Corrigées	%	Er. St.
P	76326,85	46	1659,28	201,45	201,45	201,45	94,0	42,35
T	1,53	1	1,53	0,0005	0,0005	0,0005	0,0	0,01
R	0,04	1	0,04	-0,01	-0,01	-0,01	0,0	0,01
A	0,10	1	0,10	-0,24	-0,24	-0,24	0,0	0,05
PT	52,47	46	1,14	-0,03	-0,03	-0,03	0,0	0,12
PR	47,96	46	1,04	0,08	0,08	0,08	0,0	0,10
PA	2193,90	46	47,69	11,58	11,58	11,58	5,4	2,44
TR	1,80	1	1,80	0,02	0,02	0,02	0,0	0,02
TA	0,00	1	0,00	-0,01	-0,01	-0,01	0,0	0,004
RA	0,04	1	0,04	-0,001	-0,001	-0,001	0,0	0,003
PTR	37,70	46	0,82	-0,12	-0,12	-0,12	0,0	0,14
PTA	68,50	46	1,49	0,21	0,21	0,21	0,1	0,19
PRA	43,46	46	0,94	-0,06	-0,06	-0,06	0,0	0,14
TRA	0,27	1	0,27	-0,02	-0,02	-0,02	0,0	0,01
PTRA	48,73	46	1,06	1,06	1,06	1,06	0,5	0,22
Total	78823,35	375					100,0	

Au tableau XVII, les composantes de la variance pour la méthode semi-automatique sont très similaires à celles calculées pour la méthode automatique. La majorité de la variance s'explique toujours majoritairement par la facette de différenciation **P** (94 %) ainsi que par son interaction avec les acquisitions (5,4 %). L'erreur résiduelle est également petite, puisque seulement 0,5 % de la variance s'explique par d'autres facteurs que ceux considérés. L'étude-G et l'étude-D pour la méthode semi-automatique sont respectivement exposées aux tableaux XVIII et XIX.

Tableau XVIII. Étude-G de l'analyse de généralisabilité pour la méthode semi-automatique selon le plan de mesure P/TRA.

Sources de var.	Variance de différ.	Sources de var.	Variance d'err.rel.	% rel.	Variance d'err.abs.	% abs.
P	201,45		
	T		0,0002	0,0
	R		(0.00)	0,0
	A		(0.00)	0,0
	PT	(0.00)	0,0	(0.00)	0,0
	PR	0,04	0,7	0,04	0,7
	PA	5,79	96,2	5,79	96,1
	TR		0,004	0,1
	TA		(0.00)	0,0
	RA		(0.00)	0,0
	PTR	(0.00)	0,0	(0.00)	0,0
	PTA	0,05	0,9	0,05	0,9
	PRA	(0.00)	0,0	(0.00)	0,0
	TRA		(0.00)	0,0
	PTRA	0,13	2,2	0,13	2,2
Total des variances	201,45		6,02	100%	6,02	100%
Écarts types	14,19		Erreur type relative : 2,453		Erreur type absolue : 2,454	
Coef_G relatif	0,971					
Coef_G absolu	0,971					

Le tableau XVIII montre un coefficient de généralisabilité de 0,971 obtenu avec la méthode semi-automatique. Celui-ci se situe nettement au-dessus du seuil de 0,80, et il est comparable à ceux obtenus à l'aide des méthodes manuelles et automatiques. À l'étude-D au tableau XIX, on note que la méthode semi-automatique est très robuste, et que même en situation clinique où un patient subit une seule acquisition, traitée une seule fois par un seul technologue, le coefficient de fiabilité reste élevé (0,940).

Tableau XIX. Étude-D - Simulations pour la méthode semi-automatique.

	Plan original		Option 1		Option 2		Option 3		Option 4	
	Niv.	Univ.	Niv.	Univ.	Niv.	Univ.	Niv.	Univ.	Niv.	Univ.
P	47	INF	47	INF	47	INF	47	INF	47	INF
T	2	INF	1	INF	2	INF	1	INF	1	INF
R	2	INF	1	INF	1	INF	2	INF	1	INF
A	2	INF	1	INF	1	INF	1	INF	2	INF
Observ.	376		47		94		94		94	
Coef_G rel.	0,971		0,940		0,942		0,942		0,969	
arrondi	0,97		0,94		0,94		0,94		0,97	
Coef_G abs.	0,971		0,940		0,942		0,942		0,968	
arrondi	0,97		0,94		0,94		0,94		0,97	
Var. Err. Rel.	6,02		12,94		12,30		12,37		6,51	
Err. Typ. Rel.	2,45		3,60		3,51		3,52		2,55	
Var. Err. Abs.	6,02		12,96		12,31		12,38		6,53	
Err. Typ. Abs.	2,45		3,60		3,51		3,52		2,56	

5.3.1 Étude de généralisabilité globale

Par rapport aux trois autres études de généralisabilité, celle-ci présente une particularité au niveau de son plan d'observation présenté au tableau XX : une nouvelle facette, les Logiciels (L), a été rajoutée au modèle. Cette facette est limitée aux trois méthodes de calcul de la FEVG utilisées, soit une méthode manuelle, automatique ou semi-automatique. Bien qu'il existe d'autres logiciels sur le marché capables de calculer la FEVG, c'est plutôt les modes de traitement qui sont l'objet de cette étude. Les autres facettes d'instrumentation T, R et A demeurent inchangées.

Tableau XX. Plan d'observation pour l'étude de généralisabilité globale.

Facette	Étiquette	Niveaux	Univers
Patient	P	47	INF
Logiciel	L	3	3
Technologue	T	2	INF
Traitement	R	2	INF
Acquisition	A	2	INF

En raison de la taille des tableaux d'analyse de variance et de l'Étude-G pour l'étude de généralisabilité globale, ceux-ci sont reproduits à l'annexe B, aux tableaux XXII et XXIII. La majeure portion de la variance s'explique par la facette de différenciation (88,3 %). Le reste de la variance s'explique par les différentes interactions avec la facette des Logiciels (L) et des Acquisitions (A). L'erreur résiduelle s'expliquant par d'autres facteurs que les facettes étudiées est estimée à 2,1 %. Selon cette étude, le coefficient de généralisabilité est excellent (0,982). En simulant l'étude-D au tableau XXI, la fiabilité diminue à 0,892 en contexte clinique.

Tableau XXI. Étude-D - Simulation pour l'étude globale de fiabilité de la mesure de la FEVG.

	Plan original		Option 1		Option 2		Option 3	
	Niv.	Univ.	Niv.	Univ.	Niv.	Univ.	Niv.	Univ.
P	47	INF	47	INF	47	INF	47	INF
L	3	3	1	3	1	3	1	3
T	2	INF	1	INF	2	INF	1	INF
R	2	INF	1	INF	1	INF	2	INF
A	2	INF	1	INF	1	INF	1	INF
Observ.	1128		47		94		94	
Coef_G rel.	0,982		0,892		0,909		0,906	
arrondi	0,98		0,89		0,91		0,91	
Coef_G abs.	0,982		0,883		0,901		0,898	
arrondi	0,98		0,88		0,90		0,90	
Var. Err. Rel.	3,30		21,69		18,02		18,70	
Err. Typ. Rel.	1,82		4,66		4,25		4,32	
Var. Err. Abs.	3,36		23,78		19,73		20,39	
Err. Typ. Abs.	1,83		4,88		4,44		4,52	

Chapitre 6. Discussion

6.1 Analyse post-hoc des données de base

Suite à l'acquisition des données de base, une étude post-hoc de ces données a été réalisée par deux observateurs indépendants : un médecin nucléiste (7 ans d'expérience) et un résident en médecine nucléaire (2 ans d'expérience). Cette analyse avait pour objectif de déterminer les acquisitions jugées sous-optimales.

Il y a eu consensus sur 16 acquisitions jugées sous-optimales, représentant 8 patients. En effet, chez les 8 sujets les deux études se sont avérées techniquement suboptimales. Deux patientes avaient une valve de leur expandeur mammaire gauche qui se superposait au ventricule gauche sur leurs acquisitions (paires d'acquisitions 68-81 et 76-92). Quatre patients ont présenté des acquisitions insatisfaisantes en raison d'un marquage des globules rouges sous-optimal (paires acquisitions 3-36, 6-84, 8-43 et 18-52). Finalement, les acquisitions de deux autres patients ne permettaient pas de dégager adéquatement le septum inter-ventriculaire (paires d'acquisitions 13-37 et 26-44). Quelques exemples sont montrés à la figure 10. Les images A et B montrent les acquisitions avec une valve d'expandeur mammaire (identifiées par les flèches blanches) se superposant au VG. L'image C montre un marquage sous-optimal des globules rouges. À l'image D, on voit un septum inter-ventriculaire mal défini (identifié par la flèche noire).

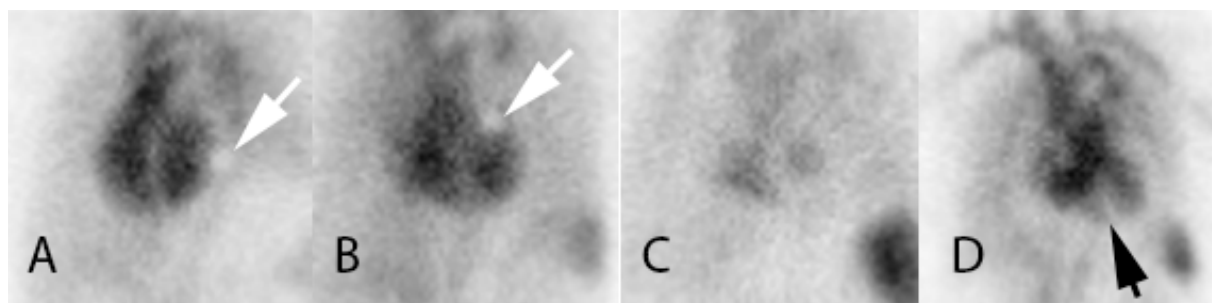


Figure 10. Quelques exemples d'acquisitions jugées sous-optimales lors de l'analyse post-hoc.

Suite à cette analyse post-hoc, les analyses statistiques ont été répétées en excluant ces 16 acquisitions (données non-inclues dans ce mémoire). Les résultats obtenus lors de ces analyses complémentaires étaient comparables à ceux produits au chapitre 5, mais avec une légère diminution de puissance de l'étude.

6.2 Méthode manuelle – Logiciel ERNA

La méthode manuelle consiste à définir manuellement une région d'intérêt (ROI) représentant le contour du VG en télédiastole et en télésystole et une petite région d'intérêt représentant le bruit de fond. La FEVG se calcule comme suit :

$$\frac{(\text{Comptes diastole} - \text{bruit de fond}) - (\text{Comptes systole} - \text{bruit de fond})}{(\text{Comptes diastole} - \text{bruit de fond})}$$

D'après les tableaux III et IV présentés au chapitre 5.1, les valeurs moyennes de FEVG calculés par la méthode manuelle sont systématiquement et significativement inférieures aux valeurs obtenues par les méthodes automatique et semi-automatique. Il est à noter que le design de cette étude n'est pas fait pour comparer l'exactitude des méthodes utilisées pour obtenir la FEVG, mais bien pour évaluer leur reproductibilité. Une hypothèse pouvant expliquer ce phénomène est que les ROI sont tracées manuellement sur les images TS et TD. Ces contours manuels peuvent inclure un nombre significatif de pixels non contributifs au calcul de la FEVG en rajoutant un nombre de comptes similaire en systole et en diastole. Cet ajout a pour effet de diminuer artificiellement la FEVG effective calculée, comme le montre l'exemple suivant, où A = le nombre de comptes en diastole, B = le nombre de comptes en systole, et on ajoute un nombre positif de comptes X aux deux mesures (en pratique toutefois, les deux ROI sont indépendantes et les comptes ajoutés à A et B ne sont pas nécessairement égaux) :

$$FEVG = \frac{(A + X) - (B + X)}{(A + X)} = \frac{A - B}{A + X} < \frac{A - B}{A}$$

De plus, les valeurs de FEVG obtenues par la méthode manuelle sont significativement différentes ($p < 0,05$) lorsqu'on les compare aux valeurs obtenues par les méthodes

automatique et semi-automatique, et même lorsque l'on évalue la fiabilité intra-observateur ($p = 0,025$, tableau V).

Le coefficient de corrélation de Pearson était le plus faible en comparant les FEVG obtenues par méthode manuelle pour la 1^{re} acquisition et la 2^e acquisition. La pente de la droite de régression s'éloigne légèrement de l'unité (incluse à deux écarts-type).

Les analyses de Bland-Altman montrent un biais systématique entre les mesures à partir des deux acquisitions. Les limites d'agrément pour la méthode manuelle sont plus étendues (28,7 % en absolu) que pour les méthodes automatique et semi-automatique. De plus, la méthode manuelle est celle avec la plus grande erreur standard de mesure ($ESM = 5,17$ % en absolu), et qui présente la plus grande différence minimalement détectable ($MCD_{90} = 12,05$ % en absolu).

Finalement, l'étude de généralisabilité pour la méthode manuelle montre un excellent coefficient de fiabilité calculé à l'étude-G (0,965). Toutefois, en simulant des conditions cliniques habituelles à l'étude-D (une acquisition, traitée une fois par un seul technologue), le coefficient de généralisabilité calculé diminue significativement (0,887), bien qu'il demeure substantiellement élevé (supérieur au seuil de 0,8) [116]. Cependant, celui-ci est inférieur au seuil de 0,9 exposé à la section 2.7.1 de ce mémoire pour la prise de décision importante concernant un individu. Le traitement d'une seconde acquisition permettrait d'obtenir une meilleure fiabilité (0,936). Une composante significative de la variance ne s'explique pas par les facettes qui ont été arbitrairement sélectionnées dans la conception de ce modèle ni par leurs interactions (5,3 %).

6.3 Méthode automatique – Logiciel XTERNA

Rappelons que la méthode automatique détermine le centre de gravité et les contours du ventricule gauche sur les clichés planaires réalisés en OAG, sans l'intervention du technologue.

La méthode automatique montre une excellente reproductibilité inter-observateur, intra-observateur, et inter-acquisition (p non significatifs). La pente de régression linéaire et le

coefficient de corrélation de Pearson sont près de l'unité (pente : $1,018 \pm 0,053$, $r = 0,944$). Dans l'analyse de Bland-Altman, bien qu'il y ait un discret biais systématique entre les mesures obtenues avec les deux acquisitions traitées en mode automatique, l'étendue des limites d'agrément (18,2 % en absolu) est nettement inférieure à celle en mode manuel. L'erreur standard de mesure (ESM = 3,32 %) et la différence minimalement détectable ($MDC_{90} = 7,74$ %) sont suffisantes pour les lignes directrices du suivi des traitements cardiotoxiques (± 10 %).

L'étude de généralisabilité des résultats obtenus en mode automatique montre également un excellent coefficient de généralisabilité à l'étude-G (0,974), qui ne diminue que légèrement en simulant pour des conditions cliniques habituelles à l'étude D (coefficient : 0,945).

Comme pour tout test clinique, il faut s'assurer de la validité des résultats obtenus par la méthode automatique. Pour deux des acquisitions, l'algorithme automatique a mal délimité les contours du ventricule gauche, ce qui a eu pour effet de fausser les résultats obtenus pour la FEVG, comme en témoigne un exemple aux figures 11 et 12.

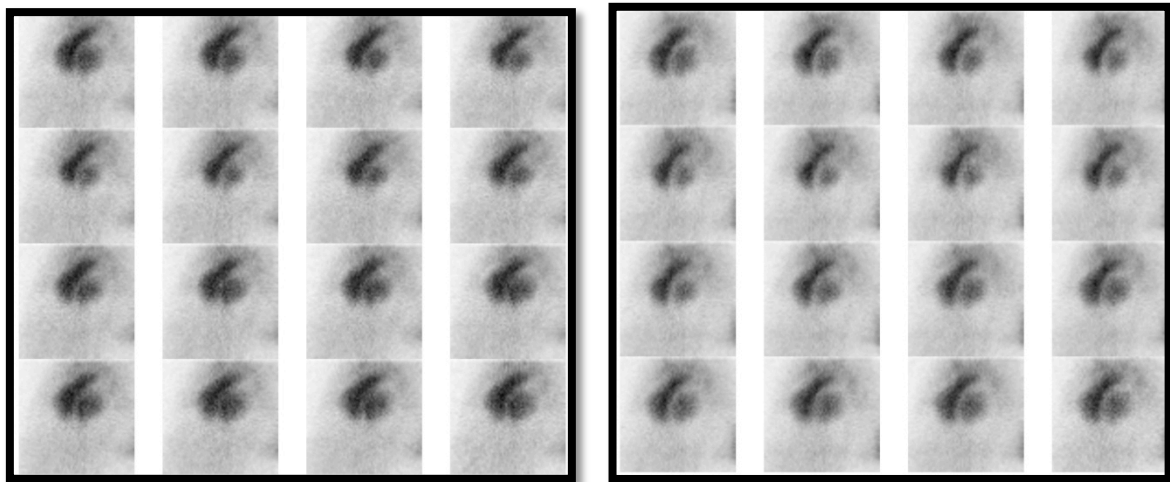


Figure 11. Données brutes des deux acquisitions provenant d'un même patient (acquisitions 9 à gauche et 65 à droite).

La figure 11 montre les données brutes des acquisitions 9 et 65 provenant d'un même patient. Il y a une légère différence quant au dégagement du septum inter-ventriculaire, mais il

demeure qualitativement bien identifiable sur l'acquisition de gauche. Alors que les méthodes manuelles et semi-automatiques parviennent à calculer une FEVG de l'ordre de 50-55 % pour les deux acquisitions, le logiciel XTERNA calcule une FEVG de 26 % pour l'acquisition 9 (gauche) et de 51 % pour l'acquisition 65 (figure 12).

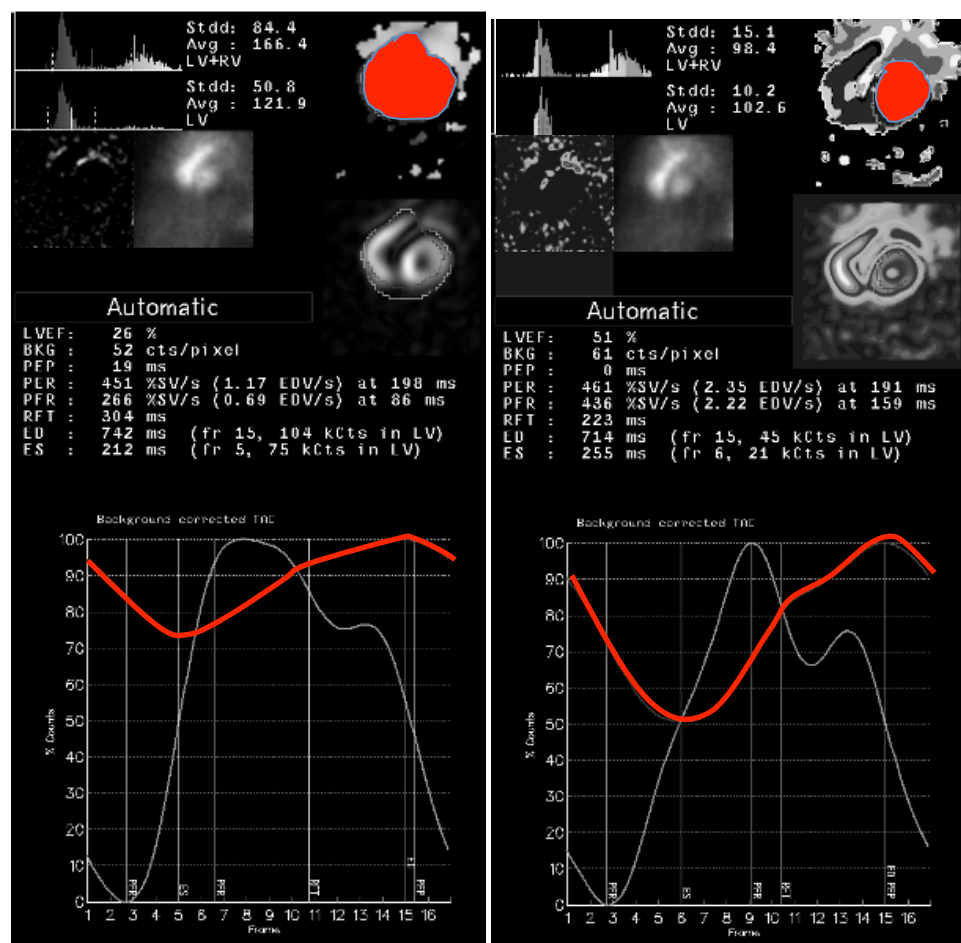


Figure 12. Traitement des acquisitions 9 (gauche) et 65 (droite) par la méthode automatique – Captures d'écran XTERNA.

Une capture d'écran des traitements automatiques des acquisitions 9 et 65 est reproduite à la figure 12. Les contours des VTD et les courbes activité-temps ont été reproduits en rouge. La FEVG de l'acquisition 9 est sous-estimée de par l'inclusion du ventricule droit dans la ROI. Sans vérification des régions, cet examen aurait été interprété comme une dysfonction systolique sévère (diminution de la FEVG à 26 %) et une dysfonction

diastolique significative (courbe activité-temps montrant un *peak filling rate* diminué et un *time to peak filling rate* prolongé).

6.4 Méthode semi-automatique – Logiciel FUGA

Afin de calculer la FEVG par méthode semi-automatique à l'aide du logiciel FUGA, l'utilisateur doit identifier le centre de gravité du VG et tracer une frontière autour du VG limitant la taille maximale de la ROI : ceci a pour effet d'empêcher d'inclure le VD dans la ROI comme à la figure 12. De surcroît, le contrôle de qualité de l'examen se fait en même temps que le traitement des données.

Tout comme pour le traitement automatique, la méthode semi-automatique présente une excellente reproductibilité intra-observateur, inter-observateur et inter-acquisition (p non significatifs). Les FEVG obtenues par cette méthode ne sont pas significativement différentes de celles obtenues par la méthode automatique (p non significatifs).

La pente de la droite de régression linéaire et le coefficient de corrélation de Pearson comparant les résultats obtenus à partir des deux acquisitions se rapprochent également de l'unité (pente : $0,972 \pm 0,053$, $r = 0,940$). L'analyse de Bland-Altman ne met pas en évidence de biais systématique entre les résultats des deux acquisitions, et l'étendue des limites d'agrément est comparable à celle calculée en mode automatique (19,8 % en absolu). L'erreur standard de mesure (ESM = 3,61 %) et le changement minimal détectable ($MDC_{90} = 8,42$ %) sont comparables aux valeurs obtenues en mode automatique.

L'étude de généralisabilité des résultats obtenus en mode semi-automatique montre un excellent coefficient de généralisabilité à l'étude-G (coefficient : 0,971). La simulation réalisée pour l'étude-D montre également un coefficient de fiabilité qui demeure excellent (coefficient : 0,940) dans un contexte clinique standard (une seule acquisition, traitée une seule fois par un seul technologue).

6.5 Analyse globale – Étude de généralisabilité

L'étude de généralisabilité réalisée en présence de tous les résultats obtenus, en ajoutant une facette « Logiciels », montre un excellent coefficient de fiabilité à l'étude-G (0,982). Lors de la simulation à l'étude-D, le coefficient de fiabilité diminue significativement (0,892) dans un contexte clinique standard. La variance dépend alors en partie de la facette des logiciels. Nous attribuons la diminution significative du coefficient de fiabilité en contexte clinique habituel au fait que la méthode manuelle, qui a montré un coefficient de généralisabilité inférieur aux méthodes automatique et semi-automatique, fait parti des possibilités à prendre en compte dans cette facette.

6.6 Limitations de l'étude

Une limite de cette étude est le nombre de participants qui ont été recrutés pour la validation de l'outil clinique. En ayant davantage de participants, nous aurions pu effectuer des sous-analyses en subdivisant l'effectif selon un groupe de patients connus pour des maladies cardiaques et ceux suivis dans le contexte d'un traitement présentant une cardiotoxicité. Nous aurions ainsi pu déterminer si les méthodes de traitement sont plus appropriées dans un groupe ou dans l'autre. De plus, l'ESM et la MCD₉₀ auraient pu être calculés pour ces deux sous-groupes.

Également, si nous avions eu plusieurs centaines de participants, nous aurions pu conduire une analyse factorielle exploratrice et confirmative afin d'être en mesure d'identifier davantage de facteurs pouvant modifier les résultats de la FEVG obtenue.

De plus, nous ne disposons pas d'autre méthode de mesure de la FEVG chez les 47 participants inclus dans cette étude. Nous ne pouvons donc pas statuer sur l'exactitude des mesures obtenues, en absence d'étalon de comparaison bien défini. Il existe des différences notables entre les outils de mesure utilisés pour mesurer une même dimension ou un même phénomène [130]. Cependant, plus de 40 ans de littérature sous-tendent la validité de la mesure de la FEVG obtenue par ventriculographie radioisotopique en mode planaire. Les lignes directrices de l'ASNC suggèrent que les ROI tracées manuellement sont plus justes que celles tracées en mode automatique. Ceci repose sur d'anciennes études datant d'une autre

époque, comme mentionné à la section 2.5.1.2. De plus, même de bonnes études récentes comparant les mesures de la FEVG selon différentes modalités rapportent des variations statistiquement significatives parmi les résultats obtenus, et les recommandations sont basées sur des opinions d'experts à partir de critères subjectifs, comme le contraste des images [63, 130]. Il serait justifié de procéder à une étude comparative effectuée à l'aide d'un fantôme cardiaque anthropomorphique, qui permettrait d'évaluer de manière objective l'exactitude des modalités et des méthodes de calculs de la FEVG.

Nonobstant ces limitations, nous avons tout de même été en mesure d'évaluer et de comparer la reproductibilité et la fiabilité de la mesure de la FEVG à l'aide d'une méthode manuelle, d'une méthode automatique et d'une méthode semi-automatique.

Conclusion

Dans le suivi temporel des patients, l'évaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche par ventriculographie radioisotopique est considérée comme une mesure fiable et reproductible. L'échocardiographie présente une variabilité inter-observateur trop importante étant donné qu'il s'agit d'une technique qui varie selon l'expertise de l'opérateur responsable du traitement et des acquisitions [63, 131]. L'évaluation par résonance magnétique, par scanner cardiaque et par mode tomographique en médecine nucléaire repose sur des hypothèses (parfois fausses) quant à la forme et la taille du ventricule.

Premièrement, cette étude a permis d'évaluer la reproductibilité intra-observateur par l'analyse de la variance de trois outils de mesures de la fraction d'éjection du ventricule gauche : une méthode manuelle, une méthode automatique et une méthode semi-automatique. Seule la méthode manuelle montre une différence statistiquement significative entre les deux traitements d'une même acquisition par un même technologue. Les méthodes automatiques et semi-automatiques ne génèrent pas de différence significative. Ceci est conforme à des études publiées récemment montrant une meilleure reproductibilité intra-observateur, inter-observateur et inter-acquisition des méthodes automatique et semi-automatique comparativement à la méthode manuelle, et que ces méthodes ne sont pas interchangeables [132, 133].

Deuxièmement, cette étude a également permis d'évaluer la reproductibilité inter-observateur dans le traitement de la FEVG à l'aide des trois logiciels, et n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les traitements réalisés en mode automatique, semi-automatique ou manuelle entre les technologues.

Troisièmement, en comparant deux acquisitions d'un même patient réalisées dans un court intervalle de temps de façon à minimiser les fluctuations intrinsèques, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux acquisitions d'un même patient traitées sur un même logiciel. Cependant, les valeurs de l'erreur standard de mesure, de la différence minimale détectable et de l'étendue des limites d'agrément de l'analyse de Bland-Altman sont de 40 à 50 % plus élevées par la méthode manuelle que par les méthodes automatiques et

semi-automatiques. Qui plus est, la pente de la droite de régression, le coefficient de corrélation de Pearson et les coefficients de généralisabilité des études-G et études-D sont plus faibles pour le mode manuel que pour les deux autres modes.

Quatrièmement, les valeurs de FEVG obtenues par la méthode manuelle sont de 2,5 % à 3,5 % (en valeur absolue, statistiquement significatif) plus faibles que celles obtenues avec les méthodes automatique et semi-automatique. Ceci implique que les résultats obtenus avec ces deux dernières méthodes ne sont pas directement interchangeables à ceux obtenus par la méthode manuelle. De plus, en vertu des lignes directrices des traitements oncologiques, on peut imaginer le cas d'un patient dont le traitement serait interrompu ou modifié suite à l'utilisation de la méthode manuelle, et non pas avec l'utilisation de l'une des deux autres méthodes. Une étude comparative avec davantage de participants, en incluant une mesure étalon-or (*Gold Standard*) de la FEVG devrait être réalisée. Une étude réalisée à l'aide d'un fantôme anthropomorphique permettrait objectivement de comparer l'exactitude des valeurs de FEVG obtenues selon les différentes modalités et ses méthodes de calculs.

Finalement, les méthodes automatiques et semi-automatiques semblent à priori interchangeables. Il serait prudent de mentionner dans les rapports cliniques de médecine nucléaire laquelle des deux méthodes est utilisée et s'il y a eu un changement dans la technique au cours d'un suivi longitudinal, si tel est le cas. Bien que ces deux solutions soient comparables, il pourrait exister des différences individuelles significatives dues uniquement à ce changement. Également, comme double protection, étant donné que les données brutes des ventriculographies des patients sont archivées dans le système PACS, les anciennes études pourraient être retraitées à nouveau par une autre méthode au besoin, et cette nouvelle valeur pourrait être utilisée comme base de comparaison.

Bibliographie

1. Cecil RL, Goldman L, Ausiello DA. Cecil medicine. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. xxxiii, 3078 p. p.
2. Braunwald E, Bonow RO. Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
3. Lilly LS, Harvard Medical School. Pathophysiology of heart disease : a collaborative project of medical students and faculty. 5th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2011. xiv, 461 p. p.
4. Roger VL. Epidemiology of heart failure. Circulation research. 2013;113(6):646-59.
5. Kasper DL, Harrison TR. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2005.
6. Jessup M, Brozena S. Heart failure. The New England journal of medicine. 2003;348(20):2007-18.
7. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. Circulation. 2005;111(21):2837-49.
8. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. N Engl J Med. 2010;362(3):228-38.
9. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. N Engl J Med. 2004;350(19):1953-9.
10. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European heart journal. 2012;33(14):1787-847.
11. Schmidt M, Botker HE, Pedersen L, Sorensen HT. Young adulthood obesity and risk of acute coronary syndromes, stable angina pectoris, and congestive heart failure: a 36-year cohort study. Ann Epidemiol. 2014;24(5):356-61 e1.

12. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Archives of internal medicine*. 2001;161(7):996-1002.
13. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67(5):968-77.
14. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106(24):3068-72.
15. Wielgosz A, Arango M, Bancej C, Bienek A, Johansen H, Lindsay P, et al. Tracking heart disease and stroke in Canada. Ottawa (Ontario), Canada : 2009, Disponible à : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2009/cvd-avc/pdf/cvd-avs-2009-eng.pdf>.
16. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the Epidemic of Heart Failure: Past, Present, and Future. *Current heart failure reports*. 2014.
17. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*. 2000;101(25):2981-8.
18. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;81(4):1161-72.
19. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*. 2004;109(4):494-9.
20. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-52.
21. Bruneau BG. The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature*. 2008;451(7181):943-8.
22. Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation*. 2007;116(4):434-48.

23. Matsui Y, Iwai K, Tachibana T, Fruie T, Shigematsu N, Izumi T, et al. Clinicopathological study of fatal myocardial sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1976;278:455-69.
24. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA.* 1996;275(20):1557-62.
25. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Jr., Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;91(5):710-7.
26. Gharib MI, Burnett AK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis. *European journal of heart failure.* 2002;4(3):235-42.
27. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA.* 1991;266(12):1672-7.
28. Kharin S, Krandycheva V, Tsvetkova A, Strelkova M, Shmakov D. Remodeling of ventricular repolarization in a chronic doxorubicin cardiotoxicity rat model. *Fundam Clin Pharmacol.* 2013;27(4):364-72.
29. Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2008;26(8):1201-3.
30. Fatima N, Zaman MU, Hashmi A, Kamal S, Hameed A. Assessing adriamycin-induced early cardiotoxicity by estimating left ventricular ejection fraction using technetium-99m multiple-gated acquisition scan and echocardiography. *Nucl Med Commun.* 2011;32(5):381-5.
31. Jain D. Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology.* 2000;7(1):53-62.
32. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-239.

33. Braunwald E, Mann DL. Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine. Tenth edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015. 2 v. (xxvii, 1943 p., 63 variously numbered p.s) p.
34. Taylor GJ, Humphries JO, Mellits ED, Pitt B, Schulze RA, Griffith LS, et al. Predictors of clinical course, coronary anatomy and left ventricular function after recovery from acute myocardial infarction. *Circulation*. 1980;62(5):960-70.
35. Sanz G, Castaner A, Betriu A, Magrina J, Roig E, Coll S, et al. Determinants of prognosis in survivors of myocardial infarction: a prospective clinical angiographic study. *N Engl J Med*. 1982;306(18):1065-70.
36. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, Fleck E, Ding J, Yu Y, et al. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation*. 2001;104(25):3026-9.
37. Mason DT, Braunwald E, Covell JW, Sonnenblick EH, Ross J, Jr. Assessment of cardiac contractility. The relation between the rate of pressure rise and ventricular pressure during isovolumic systole. *Circulation*. 1971;44(1):47-58.
38. Damluji AA, Otaño L, Cohen MG. Anticoagulation for percutaneous coronary intervention: a contemporary review. *Curr Opin Cardiol*. 2015;30(4):311-8.
39. Wagener JF, Rao SV. Radial artery occlusion after transradial approach to cardiac catheterization. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17(3):489.
40. Kacila M, Vranic H, Hadzimehmedagic A, Sehovic S, Granov N. The frequency of complications of pseudoaneurysms after cardiac interventional diagnostic and therapeutic interventions. *Med Arh*. 2011;65(2):78-81.
41. Gleeson TG, Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(6):1673-89.
42. Taieb J, Moudni F, Benchaa T, Foltzer E, Rahal Y, Pochon P, et al. [Resynchronization of the failing heart by pacing]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2002;51(5):289-95.
43. Knaapen P, Germans T, Knuuti J, Paulus WJ, Dijkmans PA, Allaart CP, et al. Myocardial energetics and efficiency: current status of the noninvasive approach. *Circulation*. 2007;115(7):918-27.

44. Timmer SA, Germans T, Gotte MJ, Russel IK, Dijkmans PA, Lubberink M, et al. Determinants of myocardial energetics and efficiency in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(4):779-88.
45. Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis*. 1998;40(4):289-308.
46. Murphy RT, Sigurdsson G, Mulamalla S, Agler D, Popovic ZB, Starling RC, et al. Tissue synchronization imaging and optimal left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy. *The American journal of cardiology*. 2006;97(11):1615-21.
47. Mirochnik N. Échocardiographie de suivi des marqueurs acoustiques : Sauramps Médical; 2012.
48. Hoiland-Carlsen PF, Lauritzen SL, Marving J, Rasmussen S, Hesse B, Folke K, et al. The reliability of measuring left ventricular ejection fraction by radionuclide cardiography: evaluation by the method of variance components. *Br Heart J*. 1988;59(6):653-62.
49. Vallejo E, Chaya H, Plancarte G, Victoria D, Bialostozky D. Variability of serial same-day left ventricular ejection fraction using quantitative gated SPECT. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2002;9(4):377-84.
50. Otto CM. Textbook of clinical echocardiography. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013.
51. Shahgaldi K, Gudmundsson P, Manouras A, Brodin LA, Winter R. Visually estimated ejection fraction by two dimensional and triplane echocardiography is closely correlated with quantitative ejection fraction by real-time three dimensional echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7:41.
52. Gottdiener JS, Livengood SV, Meyer PS, Chase GA. Should echocardiography be performed to assess effects of antihypertensive therapy? Test-retest reliability of echocardiography for measurement of left ventricular mass and function. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(2):424-30.
53. Himelman RB, Cassidy MM, Landzberg JS, Schiller NB. Reproducibility of quantitative two-dimensional echocardiography. *Am Heart J*. 1988;115(2):425-31.

54. Monaghan MJ. Second harmonic imaging: a new tune for an old fiddle? *Heart*. 2000;83(2):131-2.
55. de Jong N, Ten Cate FJ. New ultrasound contrast agents and technological innovations. *Ultrasonics*. 1996;34(2-5):587-90.
56. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
57. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39 e14.
58. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(10):1086-119.
59. Lang RM, Mor-Avi V, Dent JM, Kramer CM. Three-dimensional echocardiography: is it ready for everyday clinical use? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(1):114-7.
60. Feigenbaum H, Popp RL, Wolfe SB, Troy BL, Pombo JF, Haine CL, et al. Ultrasound measurements of the left ventricle. A correlative study with angiocardiography. *Arch Intern Med*. 1972;129(3):461-7.
61. de Haan S, de Boer K, Commandeur J, Beek AM, van Rossum AC, Allaart CP. Assessment of left ventricular ejection fraction in patients eligible for ICD therapy: Discrepancy between cardiac magnetic resonance imaging and 2D echocardiography. *Neth Heart J*. 2014;22(10):449-55.
62. van Royen N, Jaffe CC, Krumholz HM, Johnson KM, Lynch PJ, Natale D, et al. Comparison and reproducibility of visual echocardiographic and quantitative radionuclide left ventricular ejection fractions. *The American journal of cardiology*. 1996;77(10):843-50.

63. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *European heart journal*. 2000;21(16):1387-96.
64. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *The American journal of cardiology*. 2002;90(1):29-34.
65. Papavassiliu T, Kuhl HP, Schroder M, Suselbeck T, Bondarenko O, Bohm CK, et al. Effect of endocardial trabeculae on left ventricular measurements and measurement reproducibility at cardiovascular MR imaging. *Radiology*. 2005;236(1):57-64.
66. Karamitsos TD, Hudsmith LE, Selvanayagam JB, Neubauer S, Francis JM. Operator induced variability in left ventricular measurements with cardiovascular magnetic resonance is improved after training. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2007;9(5):777-83.
67. Moon JC, Lorenz CH, Francis JM, Smith GC, Pennell DJ. Breath-hold FLASH and FISP cardiovascular MR imaging: left ventricular volume differences and reproducibility. *Radiology*. 2002;223(3):789-97.
68. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol*. 2003;76(908):513-8.
69. Cury RC, Nieman K, Shapiro MD, Nasir K, Cury RC, Brady TJ. Comprehensive cardiac CT study: evaluation of coronary arteries, left ventricular function, and myocardial perfusion--is it possible? *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2007;14(2):229-43.
70. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006;114(16):1761-91.
71. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the

- American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124(23):e574-651.
72. Ford PV, Bartold SP, Fink-Bennett DM, Jolles PR, Lull RJ, Maurer AH, et al. Procedure guideline for gastrointestinal bleeding and Meckel's diverticulum scintigraphy. *Society of Nuclear Medicine. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1999;40(7):1226-32.
 73. Mettler FA, Guiberteau MJ. *Essentials of nuclear medicine imaging*. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders,; 2012.
 74. Corbett JR, Akinboboye OO, Bacharach SL, Borer JS, Botvinick EH, DePuey EG, et al. Equilibrium radionuclide angiocardiology. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2006;13(6):e56-79.
 75. Kelly JD, Forster AM, Higley B, Archer CM, Booker FS, Canning LR, et al. Technetium-99m-tetrofosmin as a new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1993;34(2):222-7.
 76. DePuey EG, Rozanski A. Using gated technetium-99m-sestamibi SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artifact. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1995;36(6):952-5.
 77. Strauss HW, Zaret BL, Hurley PJ, Natarajan TK, Pitt B. A scintiphotographic method for measuring left ventricular ejection fraction in man without cardiac catheterization. *The American journal of cardiology*. 1971;28(5):575-80.
 78. Sharp PF, Gemmell HG, Murray AD. *Practical nuclear medicine*. 3rd ed. New York: Springer; 2005. ix, 382 p. p.
 79. Hesse B, Lindhardt TB, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bax JJ, et al. EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(4):851-85.
 80. Saha GB, SpringerLink (Online service). *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. New York, NY: Springer Science+Business Media, LLC,; 2010.
 81. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. *Physics in nuclear medicine*. Philadelphia: Elsevier/Saunders,; 2012.

82. Stabin MG, SpringerLink (Online service). Fundamentals of Nuclear Medicine Dosimetry. New York, NY: Springer Science+Business Media, LLC.,; 2008.
83. Dam HQ, Brandon DC, Grantham VV, Hilson AJ, Howarth DM, Maurer AH, et al. The SNMMI procedure standard/EANM practice guideline for gastrointestinal bleeding scintigraphy 2.0. J Nucl Med Technol. 2014;42(4):308-17.
84. Maurer AH, Urbain JL, Krevsky B, Knight LC, Revesz G, Brown K. Effects of in vitro versus in vivo red cell labeling on image quality in gastrointestinal bleeding studies. J Nucl Med Technol. 1998;26(2):87-90.
85. Gerson MC. Cardiac nuclear medicine. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division; 1997. xvi, 830 p. p.
86. Zaret BL, Beller G. Clinical nuclear cardiology state of the art and future directions. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier,; 2010.
87. Van Dyke D, Anger HO, Sullivan RW, Vetter WR, Yano Y, Parker HG. Cardiac evaluation from radioisotope dynamics. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 1972;13(8):585-92.
88. Cahill P, Ho S, Knowles R. Digital Filtering and Edge Detection Algorithms for Nuclear Medicine Images. Nuclear Science, IEEE Transactions on. 1980;27(1):537-40.
89. Cahill P, Ornstein E, Ho S. Edge detection algorithms in nuclear medicine. IEEE Transactions on Nuclear Science. 1976;1(23):555-9.
90. Jackson P, Allen-Narker R, Davies ER, Rees JR, Wilde P, Watt I. The assessment of an edge detection algorithm in determining left ventricular ejection fraction using radio-nuclide multiple gated acquisition and contrast ventriculography. European journal of nuclear medicine. 1982;7(2):62-5.
91. Seiderer M, Bohn I, Buell U, Kleinhans E, Strauer BE. Influence of background and absorption correction on nuclear quantification of left ventricular end-diastolic volume. Br J Radiol. 1983;56(663):183-7.
92. Bonow RO, Bacharach SL, Green MV, Kent KM, Rosing DR, Lipson LC, et al. Impaired left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease: assessment with radionuclide angiography. Circulation. 1981;64(2):315-23.

93. Bonow RO, Rosing DR, Bacharach SL, Green MV, Kent KM, Lipson LC, et al. Effects of verapamil on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1981;64(4):787-96.
94. Machac J, Horowitz SF, Miceli K, Pollack B, Lee K, Goldman ME, et al. Quantification of cardiac conduction abnormalities using segmental vector Fourier analysis of radionuclide gated blood pool scans. *J Am Coll Cardiol*. 1983;2(6):1099-106.
95. Massardo T, Jaimovich R, Lavados H, Gutierrez D, Rodriguez JC, Saavedra JM, et al. Comparison of radionuclide ventriculography using SPECT and planar techniques in different cardiac conditions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(11):1735-46.
96. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH, Fahey FH. *Nuclear medicine : the requisites*. Philadelphia, PA: Elsevier/Mosby; 2014.
97. Manrique A, Faraggi M, Vera P, Vilain D, Lebtahi R, Cribier A, et al. 201Tl and 99mTc-MIBI gated SPECT in patients with large perfusion defects and left ventricular dysfunction: comparison with equilibrium radionuclide angiography. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1999;40(5):805-9.
98. Germano G, Berman DS. On the accuracy and reproducibility of quantitative gated myocardial perfusion SPECT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1999;40(5):810-3.
99. Verberne HJ, Hesse B. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT. *European Association of Nuclear Medicine*, 2015, Disponible à: http://www.eanm.org/publications/guidelines/2015_07_EANM_FINAL_myocardial_perfusion_guideline.pdf?PHPSESSID=o0pf3k9blbhpfgqq5b7vbo5846.
100. Toba M, Kumita S, Cho K, Mizumura S, Kijima T, Nakajo H, et al. Comparison of Emory and Cedars-Sinai methods for assessment of left ventricular function from gated myocardial perfusion SPECT in patients with a small heart. *Ann Nucl Med*. 2000;14(6):421-6.
101. Danesh-Sani SH, Zakavi SR, Oskoueian L, Kakhki VR. Comparison between 99mTc-sestamibi gated myocardial perfusion SPECT and echocardiography in assessment of left ventricular volumes and ejection fraction--effect of perfusion defect and small heart. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2014;17(2):70-4.

102. Godkar D, Bachu K, Dave B, Megna R, Niranjana S, Khanna A. Comparison and correlation of invasive and noninvasive methods of ejection fraction measurement. *J Natl Med Assoc.* 2007;99(11):1227-8, 31-4.
103. Hawkes EA, Okines AF, Plummer C, Cunningham D. Cardiotoxicity in patients treated with bevacizumab is potentially reversible. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2011;29(18):e560-2.
104. Frishman WH, Sung HM, Yee HC, Liu LL, Keefe D, Einzig AI, et al. Cardiovascular toxicity with cancer chemotherapy. *Curr Probl Cancer.* 1997;21(6):301-60.
105. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, D'Souza A, Manatunga A, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med.* 1987;82(6):1109-18.
106. Halligan S. Reproducibility, repeatability, correlation and measurement error. *Br J Radiol.* 2002;75(890):193-4; author reply 4-5.
107. Crocker LM, Algina J. Introduction to classical and modern test theory. New York: Holt, Rinehart, and Winston; 1986. xiii, 527 p. p.
108. Allen MJ, Yen WM. Introduction to measurement theory. Monterey, Calif.: Brooks/Cole Pub. Co.; 1979. x, 310 p. p.
109. Bottari C, Dassa C, Rainville C, Dutil E. A generalizability study of the instrumental activities of daily living profile. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(5):734-42.
110. Fortin C, Feldman DE, Cheriet F, Gravel D, Gauthier F, Labelle H. Reliability of a quantitative clinical posture assessment tool among persons with idiopathic scoliosis. *Physiotherapy.* 2012;98(1):64-75.
111. Paquette P, Lamontagne M, Higgins J, Gagnon DH. Repeatability and Minimal Detectable Change in Longitudinal Median Nerve Excursion Measures During Upper Limb Neurodynamic Techniques in a Mixed Population: A Pilot Study Using Musculoskeletal Ultrasound Imaging. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(7):2082-6.
112. Pottie F, Gravel D, Nadeau S, Moffet H, Bedard C. Reliability of arthrometric measurement of shoulder lateral rotation movement in healthy subjects. *Physiother Theory Pract.* 2007;23(3):169-78.

113. Mitchell SK. Interobserver agreement, reliability, and generalizability of data collected in observational studies. *Psychological Bulletin*. 1979;86(2):376.
114. Vial M. *Se repérer dans les modèles de l'évaluation : méthodes, dispositifs, outils*. 1re éd. ed. Bruxelles : De Boeck; 2012. 448 p. p.
115. Roebroeck ME, Harlaar J, Lankhorst GJ. The application of generalizability theory to reliability assessment: an illustration using isometric force measurements. *Phys Ther*. 1993;73(6):386-95; discussion 96-401.
116. Cardinet J, Johnson S, Pini G. *Applying generalizability theory using EduG*. New York: Routledge; 2010.
117. Bollen KA. Latent variables in psychology and the social sciences. *Annu Rev Psychol*. 2002;53:605-34.
118. Nunnally JC, Bernstein IH. *Psychometric theory*. 3rd ed. New York ; Montreal: McGraw-Hill; 1994. xxiv, 752 p. p.
119. Bain D, Pini G. *Pour évaluer vos évaluations : la généralisabilité, mode d'emploi*. Genève : Centre de recherches psychopédagogiques; 1996. xii, 103 p. p.
120. Pedhazur EJ, Pedhazur Schmelkin L. *Measurement, design, and analysis : an integrated approach*. Hillsdale N.J.: L. Erlbaum Assoc. Publ.; 1991. XIV, 819 p. p.
121. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*. 1979;86(2):420-8.
122. Bartko JJ. The intraclass correlation coefficient as a measure of reliability. *Psychol Rep*. 1966;19(1):3-11.
123. Costa-Santos C, Bernardes J, Ayres-de-Campos D, Costa A, Amorim-Costa C. The limits of agreement and the intraclass correlation coefficient may be inconsistent in the interpretation of agreement. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(3):264-9.
124. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307-10.
125. Altman DG, Bland JM. *Measurement in Medicine: The Analysis of Method Comparison Studies*. *The Statistician*. 1983;32(3):307.
126. Bunce C. Correlation, agreement, and Bland-Altman analysis: statistical analysis of method comparison studies. *American journal of ophthalmology*. 2009;148(1):4-6.

127. Bland JM, Altman DG. Multiple significance tests: the Bonferroni method. *BMJ*. 1995;310(6973):170.
128. Wyrwich KW. Minimal important difference thresholds and the standard error of measurement: is there a connection? *J Biopharm Stat*. 2004;14(1):97-110.
129. Donoghue D, Physiotherapy R, Older People g, Stokes EK. How much change is true change? The minimum detectable change of the Berg Balance Scale in elderly people. *J Rehabil Med*. 2009;41(5):343-6.
130. Harel F, Finnerty V, Gregoire J, Thibault B, Marcotte F, Ugolini P, et al. Gated blood-pool SPECT versus cardiac magnetic resonance imaging for the assessment of left ventricular volumes and ejection fraction. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2010;17(3):427-34.
131. Mulvagh SL, Rakowski H, Vannan MA, Abdelmoneim SS, Becher H, Bierig SM, et al. American Society of Echocardiography Consensus Statement on the Clinical Applications of Ultrasonic Contrast Agents in Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(11):1179-201; quiz 281.
132. Slart RH, Poot L, Piers DA, van Veldhuisen DJ, Nichols K, Jager PL. Gated blood-pool SPECT automated versus manual left ventricular function calculations. *Nucl Med Commun*. 2004;25(1):75-80.
133. Bresser P, De Beer J, De Wet Y. A study investigating variability of left ventricular ejection fraction using manual and automatic processing modes in a single setting. *Radiography*. 2015;21(1):e41-e4.

Annexe A – Captures d'écran des logiciels utilisés

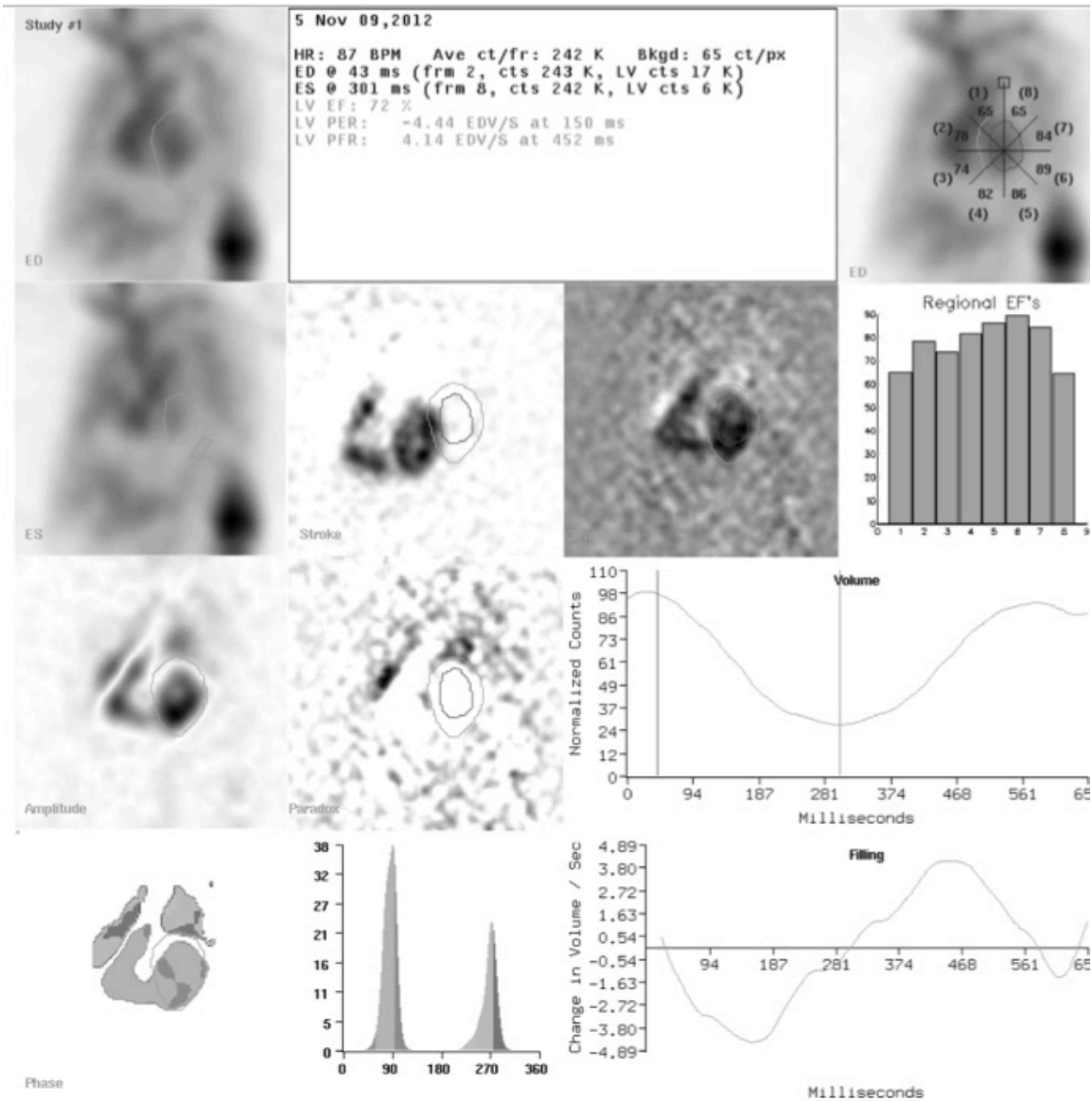


Figure 13. Capture d'écran du logiciel ERNA (méthode manuelle) - acquisition 5.

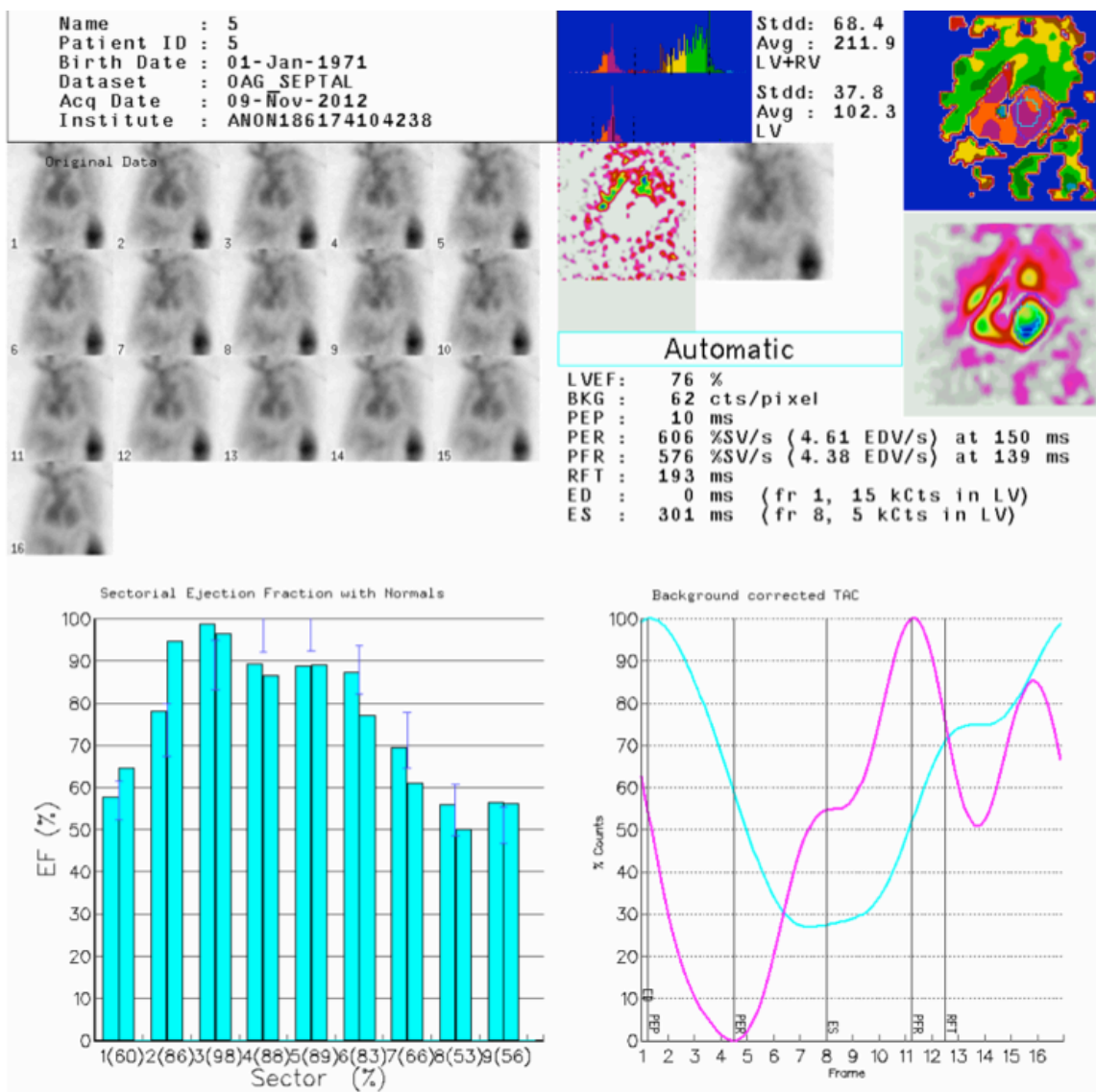


Figure 14. Capture d'écran du logiciel XTERNA (méthode automatique) - acquisition 5.

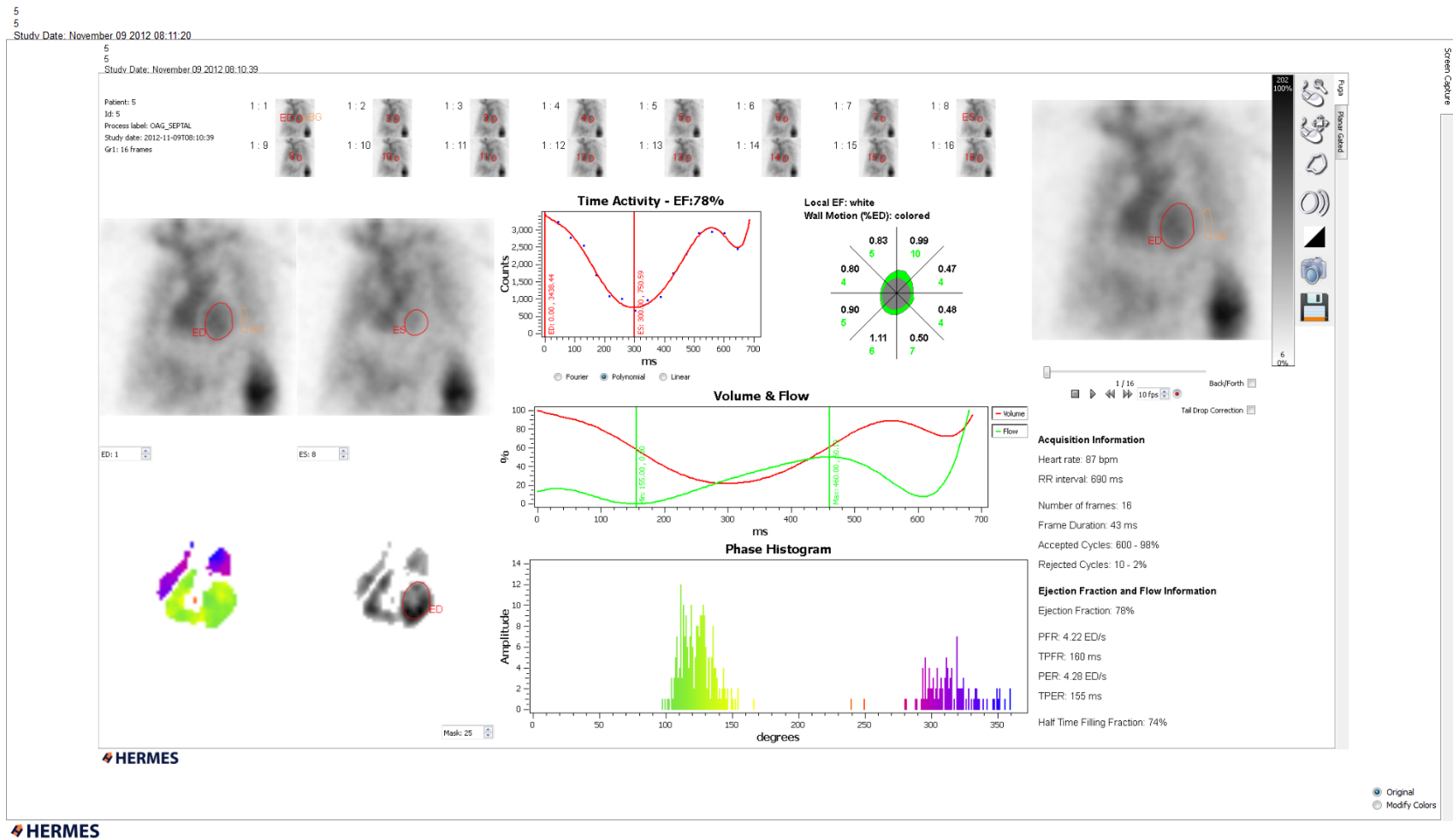


Figure 15. Capture d'écran du logiciel FUGA (méthode semi-automatique) - acquisition 5.

Annexe B – Analyse de variance et Étude-G de l'étude de généralisabilité globale.

Tableau XXII. Analyse de la variance pour l'étude de généralisabilité globale dans le calcul de la FEVG.

Source	Somme carrés	Degrés de liberté	Moyenne des carrés	Composantes				
				Aléatoires	Mixtes	Corrigées	%	Er. St.
P	201642,11	46	4383,52	178,18	179,36	179,36	88,3	37,29
L	1460,24	2	730,12	1,92	1,92	1,28	0,6	1,38
T	1,56	1	1,56	0,09	0,02	0,02	0,0	0,08
R	12,77	1	12,77	0,09	0,05	0,05	0,0	0,08
A	28,09	1	28,09	-0,03	-0,03	-0,03	0,0	0,07
PL	5040,01	92	54,78	3,54	3,54	3,54	1,7	1,12
PT	340,44	46	7,40	-0,05	0,14	0,14	0,1	0,23
PR	223,73	46	4,86	-0,002	0,01	0,01	0,0	0,19
PA	3555,74	46	77,30	4,38	5,89	5,89	2,9	1,36
LT	0,93	2	0,47	-0,22	-0,22	-0,22	0,0	0,18
LR	20,49	2	10,25	-0,12	-0,12	-0,12	0,0	0,19
LA	22,82	2	11,41	-0,004	-0,004	-0,004	0,0	0,07
TR	17,38	1	17,38	-0,17	-0,05	-0,05	0,0	0,16
TA	5,39	1	5,39	-0,08	-0,10	-0,10	0,0	0,10
RA	0,00	1	0,00	-0,07	-0,12	-0,12	0,0	0,10
PLT	713,82	92	7,77	0,57	0,57	0,57	0,3	0,41
PLR	421,26	92	4,58	0,04	0,04	0,04	0,0	0,32
PLA	2233,10	92	24,27	4,53	4,53	4,53	2,2	0,94
PTR	184,29	46	4,01	0,01	-0,02	-0,02	0,0	0,24
PTA	269,94	46	5,87	0,03	0,29	0,29	0,1	0,30
PRA	223,50	46	4,86	0,04	0,12	0,12	0,1	0,27
LTR	92,64	2	46,32	0,36	0,36	0,36	0,2	0,36
LTA	13,95	2	6,98	-0,08	-0,08	-0,08	0,0	0,11
LRA	0,20	2	0,10	-0,14	-0,14	-0,14	0,0	0,10
TRA	32,68	1	32,68	0,14	0,20	0,20	0,1	0,20
PLTR	364,94	92	3,97	-0,12	-0,12	-0,12	0,0	0,42
PLTA	526,46	92	5,72	0,76	0,76	0,76	0,4	0,52
PLRA	426,55	92	4,64	0,22	0,22	0,22	0,1	0,46
PTRA	190,99	46	4,15	-0,02	1,38	1,38	0,7	0,35
LTRA	26,02	2	13,01	0,19	0,19	0,19	0,1	0,20
PLTRA	386,57	92	4,20	4,20	4,20	4,20	2,1	0,61
Total	218478,61	1127					100,0	

Tableau XXIII. Étude-G de l'analyse de généralisabilité globale selon le plan d'étude P/LTRA.

Sources de var.	Variance de différ.	Sources de var.	Variance d'err.rel.	% rel.	Variance d'err.abs.	% abs.
P	179,36		
	L		(0.00)	0,0
	T		0,01	0,3
	R		0,02	0,7
	A		(0.00)	0,0
	PL	(0.00)	0,0	(0.00)	0,0
	PT	0,07	2,1	0,07	2,1
	PR	0,01	0,2	0,01	0,2
	PA	2,95	89,4	2,95	87,8
	LT		(0.00)	0,0
	LR		(0.00)	0,0
	LA		(0.00)	0,0
	TR		(0.00)	0,0
	TA		(0.00)	0,0
	RA		(0.00)	0,0
	PLT	(0.00)	0,0	(0.00)	0,0
	PLR	(0.00)	0,0	(0.00)	0,0
	PLA	(0.00)	0,0	(0.00)	0,0
	PTR	(0.00)	0,0	(0.00)	0,0
	PTA	0,07	2,2	0,07	2,1
	PRA	0,03	0,9	0,03	0,9
	LTR		(0.00)	0,0
	LTA		(0.00)	0,0
	LRA		(0.00)	0,0
	TRA		0,03	0,8
	PLTR	(0.00)	0,0	(0.00)	0,0
	PLTA	(0.00)	0,0	(0.00)	0,0
	PLRA	(0.00)	0,0	(0.00)	0,0
	PTRA	0,17	5,2	0,17	5,2
	LTRA		(0.00)	0,0
	PLTRA	(0.00)	0,0	(0.00)	0,0
Total des variances	179,36		3,30	100,0	3,36	100,0
Écarts types	13,38		Erreur type relative : 1,816		Erreur type absolue : 1,832	
Coef_G relatif	0,982					
Coef_G absolu	0,982					